

VARIATIONS

DE QUELQUES

RAPPORTS UROLOGIQUES

SOUS L'INFLUENCE DE

L'ABSORPTION D'ACIDE PICRIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION PHARMACIE)

PAR LÉOPOLD LE GUENNEC

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Né à Montbazoin (Indre-et-Loire), le 18 mai 1881

Soutenue le 16 juin 1917 devant le Jury d'examen

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. FAVREL . . .	Président.
		BRUNTZ . . .	Juges.
		GIRARDET . . .	

NANCY

IMPRIMERIE BERGER-LEVRAULT

18, RUE DES GLACIS, 18

1917

VARIATIONS

DE QUELQUES

RAPPORTS UROLOGIQUES

SOUS L'INFLUENCE DE

L'ABSORPTION D'ACIDE PICRIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION PHARMACIE)

PAR LÉOPOLD LE GUENNEC

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Né à Montbazon (Indre-et-Loire), le 18 mai 1881

Soutenue le 16 juin 1917 devant le Jury d'examen

EXAMINATEURS DE LA THÈSE : { MM. FAVREL . . . Président.
BRUNTZ . . . } Juges.
GIRARDET . . }

NANCY

IMPRIMERIE BERGER-LEVRAULT

18, RUE DES GLACIS, 18

—
1917

UNIVERSITÉ DE NANCY — ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Directeur : M. BRUNTZ I U, S.

Assesseur : M. FAVREL *, I U.

Professeurs :

MM. FAVREL *, I U	Chimie organique.
GRÉLOT *, I U	Pharmacie galénique.
BRUNTZ I U, S	Matière médicale.
GUÉRIN I U	Analyse chimique et Toxicologie.

Chargés de cours magistraux :

MM. SARTORY U, S	Pharmacie chimique.
LAVIALLE	Histoire naturelle (Botanique).

Agrégé en exercice :

M. DOURIS	Chimie et Toxicologie.
---------------------	------------------------

Agrégé libre :

M. GIRARDET I U	Chimie et Toxicologie.
---------------------------	------------------------

Chargés de cours complémentaires :

MM. FAVREL *, I U	Chimie minérale et Minéralogie.
DOURIS	Physique.
HOLLANDE	Histoire naturelle (Zoologie).
BUSQUET U	Pharmacodynamie.
DOURIS	Chimie biologique.
GRÉLOT *, I U	Hydrologie et Géologie.
SARTORY U, S	Microbiologie.
VERNIER U	Hygiène.
N...	Législation

Chargé de cours libre :

M. SARTORY U, S	Mycologie.
---------------------------	------------

Chefs de travaux :

MM. GIRARDET I U	Chimie, Analyse chimique et Toxicologie.
HOLLANDE	Micrographie.
N...	Pharmacie.
VERNIER U	Microbiologie et Parasitologie.
PILOT I U, chargé des travaux . .	Physique.

Secrétariat :

MM. BONTEMS I U	Secrétaire.
BERTRAND I U	} Commis.
TRIBOLET	
F. LAMBERT DES CILLEULS *, S, I U.	Secrétaire honoraire.

L'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A MONSIEUR G. FAVREL

PROFESSEUR DE CHIMIE

A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Hommage de reconnaissance



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

*En reconnaissance de la vie de labeur
dont il m'a donné l'exemple*

A MA MÈRE

A MA FEMME

*En témoignage
de ma profonde tendresse*

A MES ENFANTS

*En souvenir de ma campagne
1915-1916-1917*

Mai 1917

INTRODUCTION

Depuis le début de la guerre, de nombreux cas de faux ictère, consécutifs à l'ingestion d'acide picrique, ont ramené l'attention sur l'action physiologique de ce corps.

Cette simulation avait déjà été signalée en 1909 par M. Pievnitzky, à Odessa, et en 1913 par M. Isnard, pharmacien-major à Bel-Abbès (Algérie).

On a cherché surtout à savoir quelles étaient les transformations que subissait ce corps dans l'organisme, comment il s'éliminait et sous quelle forme il se trouvait dans les urines ; mais on ne paraît pas s'être préoccupé, du moins dans ces derniers temps, de l'action physiologique de ce corps sur l'organisme lui-même et des troubles qu'il pouvait apporter dans la nutrition.

C'est pour essayer de combler cette lacune que, sur le conseil de M. le professeur Favrel, de l'École supérieure de Pharmacie de Nancy, nous avons en-

trepris l'étude des modifications des rapports urologiques sous l'influence de l'absorption d'acide picrique. Nous espérons que ce modeste travail provoquera, dans ce sens, de nouvelles recherches, qui viendront éclaircir cette question à peine ébauchée.

Ce travail a été poursuivi, par nous, dans des conditions bien souvent défectueuses; nous avons dû effectuer nos recherches avec un matériel restreint, dans une période de calme relatif et dans le voisinage immédiat de la ligne de combat; aussi n'avons-nous pu multiplier les observations comme nous l'aurions désiré. Néanmoins les deux cas que nous présentons nous ont permis de tirer des conclusions qui nous ont paru intéressantes.

Notre travail se divise en quatre chapitres.

Dans le premier, nous résumons les travaux antérieurs sur l'action physiologique et toxicologique de l'acide picrique et énumérons les différents procédés de recherche de ce produit ou de ses dérivés dans l'urine.

Le second est consacré à l'exposé des méthodes analytiques que nous avons employées, après avoir étudié l'influence, exercée sur les résultats, de l'acide picrique et de l'acide picramique ajoutés *in vitro* à l'urine.

Le troisième comprend l'exposé détaillé des deux observations que nous avons recueillies.

Enfin, dans le quatrième, nous mettons en évidence les variations que nous avons observées.

Nous ne saurions terminer cet exposé sans adresser ici nos bien sincères remerciements à M. le professeur Favrel qui, après nous avoir indiqué ce sujet, a bien voulu nous aider de ses conseils et de son expérience et accepter la présidence de cette thèse. Je suis heureux de pouvoir lui offrir un témoignage de ma reconnaissance en lui dédiant ce travail. Je ne dois pas oublier enfin d'associer le nom de mon premier maître, M. le professeur Andouard, à ces sentiments de reconnaissance.

CHAPITRE I

L'acide picrique ou trinitrophénol, découvert en 1788 par HAUSSMANN, a été étudié successivement par WELTER, CHEVREUL, FOURCROY, VAUQUELIN, BARTHOLDI, LIEBIG, STENHOUSE et CAHOURS.

Ce fut LAURENT qui détermina sa composition et en fit un produit nettement défini; l'acide picrique entra alors dans une phase nouvelle et son importance s'accrut encore à la suite des remarquables travaux du même auteur sur le phénol.

Les savants qui ont étudié après LAURENT le corps qui nous occupe sont nombreux; il nous suffira de citer les noms de DUMAS et de BERTHELOT pour ne pas étendre davantage cet aperçu historique.

La toxicologie de l'acide picrique a été mal connue jusqu'à la guerre actuelle; voici cependant l'opinion des quelques auteurs qui ont traité de la question avant 1914.

DRAGGENDORFF, dans son *Traité de Toxicologie*, nous fait la déclaration suivante :

« L'acide picrique, employé à l'intérieur, se diffuse

très rapidement, ce que l'on reconnaît à la teinte ictérique que prennent les surfaces cutanées et à la coloration jaune des muscles; on peut démontrer chimiquement que cette coloration jaune est due réellement à l'acide picrique et non aux pigments biliaires. Le tube intestinal présente la même coloration sur tous les points qui ont été en contact avec l'acide. La recherche de cet acide ne sera légitimée que lorsque la coloration jaune est visible; on peut consacrer à l'analyse l'estomac, les parties supérieures du tube digestif, le foie, le sang (poumon et cœur). L'urine émise peu de temps avant la mort est quelquefois colorée en jaune foncé et doit être examinée avec soin. »

ERB déclare que l'acide picrique, ingéré à doses non mortelles, est éliminé par l'urine; ingéré à doses mortelles, il décompose le globule sanguin.

D'après KUNKEL, l'acide picrique n'est pas un produit très toxique, mais on le considère comme tel. On rapporte un suicide avec 3^{gr},80 dans lequel l'individu survécut. Toutefois, toute dose supérieure à 1 gr doit être considérée comme nocive.

CHAPUIS, dans son *Précis de Toxicologie chimique et physiologique*, s'exprime ainsi : « A haute dose, l'acide picrique est toxique et peut déterminer la mort rapidement. Les voies d'élimination sont la peau et les reins. Il est son contrepoison, car, à doses suffisantes, il est presque toujours rejeté avec les vomissements. »

D'après OGIER : « On a décrit un petit nombre d'empoisonnements par l'acide picrique. L'absorption de ce corps détermine une sensation d'amertume intense

puis des nausées et des vomissements. L'urine est d'un jaune plus foncé qu'à l'ordinaire; l'acide picrique est en partie éliminé par l'urine où il se retrouve sans grande difficulté. »

MANQUAT, dans son *Traité de Thérapeutique*, revient sur cette question et remarque que « la toxicité de l'acide picrique est fort mal connue; elle paraît relativement faible, car on a employé assez souvent cette substance dans la falsification de la bière et pour la coloration de certaines confitures ».

Il renouvelle la déclaration d'ERB : « Ingré à dose toxique, l'acide picrique provoque des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'amaigrissement, une altération marquée des globules du sang. »

ARNOZAN, dans son *Traité de Thérapeutique*, nous fait l'exposé suivant : « A l'intérieur, l'acide picrique est toxique sans qu'on ait pu préciser à quelle dose il devient dangereux; on donne généralement le chiffre de 0^{gr},05 à 0^{gr},15. La coloration jaune des téguments et des conjonctives, la coloration rougeâtre de l'urine, les troubles digestifs sont les premiers signes de cet empoisonnement. »

Enfin, M^{lle} RIVELIOTTI nous décrit dans sa thèse cinq cas d'intoxication par ingestion accidentelle ou dans un but de suicide; tous se terminèrent d'une façon heureuse.

L'acide picrique est aujourd'hui un composé des plus importants de la chimie organique, tant au point de vue théorique qu'au point de vue de ses applications. Au point de vue théorique, c'est un des plus

beaux exemples de phénomènes de substitution chimique puisqu'il est le produit d'une quadruple substitution. C'est la découverte de sa constitution qui a permis de remplacer les anciens procédés de préparation par les méthodes actuelles où l'on attaque le phénol ou les huiles de houille par l'acide azotique.

L'acide picrique ne paraît avoir été étudié au point de vue de son action physiologique et de ses propriétés thérapeutiques qu'en 1860.

A cette époque, BRACONNOT, de Nancy, l'utilise comme fébrifuge; puis viennent quelques observations publiées par BELL, CALVERT, MAFFAT, ASPLAND, qui viennent confirmer les expériences de BRACONNOT.

CALVERT décrit ainsi ses observations en parlant de l'acide picrique : « Après deux ans de l'emploi intensif du remède à l'infirmerie Ashton et à l'hôpital militaire, je puis assurer avec confiance qu'il est le plus important des agents dans la nouvelle thérapeutique que je possède. Je ne saurais décider quel est le plus puissant et lequel agit le mieux de l'acide picrique ou du carbazotate d'ammoniaque.

« En général, sous l'influence de chacun, la peau devient teintée chez les plus robustes sujets et davantage chez les adultes que chez les enfants, mais dans ces derniers cas l'urine présente une évidence plus durable du remède.

« Parmi les 300 soldats de la milice de Norfolk, j'ai eu 40 cas de fièvre tierce; plusieurs de ces hommes ont eu des attaques précédentes et ont été traités avec des doses maxima de quinine. Je les ai tous traités avec de

l'acide picrique et tous avec les résultats les plus satisfaisants.

« Dans certains cas de débilité, j'ai également employé l'acide picrique comme tonique, et j'en ai obtenu les meilleurs résultats. »

Ce n'est qu'en 1868 qu'apparaît un travail méthodique sur les effets physiologiques et toxicologiques de l'acide picrique, dû à PARISEL.

Cet auteur, après avoir rappelé les propriétés antiseptiques et antiputrides de l'acide picrique, en étudie les effets physiologiques qu'il divise en cinq classes :

- 1° Effets topiques ou action extérieure ;
- 2° Effets dus à la non-imprégnation ;
- 3° Effets de l'imprégnation picrique ou picratisation ;
- 4° Ivresse picrique ;
- 5° Empoisonnement par l'acide picrique.

De ce travail très important et très consciencieux, nous retiendrons que les effets physiologiques de l'acide picrique varient suivant la dose absorbée. A petite dose, de 0^{gr},01 à 0^{gr},05, l'acide picrique excite l'appétit et se conduit comme un tonique général. Il augmente la fréquence du pouls et *provoque une légère diurèse*.

Avec des doses plus élevées, 0^{gr},10 à 0^{gr},20 par vingt-quatre heures, on arrive à ce que PARISEL appelle la picratisation. Le premier symptôme qui se manifeste, et cela d'autant plus rapidement que la dose ingérée journellement est plus forte, est la coloration des téguments et notamment de la cornée opaque en jaune clair. Le sujet semble atteint d'un ictère simple ; l'appétit est plutôt diminué qu'augmenté.

L'action sur le rein est très remarquable; l'activité de cet organe, qui d'abord était augmentée par des doses toniques, est maintenant comprimée. L'urine est moins abondante et se colore d'une nuance qui peut varier du jaune orangé au rouge sang; enfin l'acide picrique se conduit comme un corps irritant pour le rein; on remarque une dépression notable de la circulation sanguine.

Si on porte la dose d'acide picrique à $0^{gr},50$ ou $0^{gr},60$, on produit l'ivresse picrique comprenant trois périodes: 1^o excitation cérébrale; 2^o sédation; 3^o retour à l'état normal ou réaction.

L'action de l'acide picrique étant continuée, on arrive à des symptômes d'intoxication dont le principal est fourni par le pouls. Il se manifeste en effet un mouvement fébrile qui affecte le plus souvent un type intermittent quotidien. L'accès, cependant, est rarement franc. Il y a inappétence, soif, souvent sueur, teinte carcinomateuse de la peau, tendance à la cachexie.

L'auteur ne signale pas de cas d'intoxication mortelle chez l'homme. Il relate les résultats de ses expériences sur des grenouilles et des lapins, qui meurent par arrêt du cœur plutôt que par les méninges.

Un chapitre de cette thèse est consacré à l'urologie; l'auteur n'y considère que l'élimination de l'acide picrique, mais émet cependant l'hypothèse que ce corps doit s'éliminer à l'état de picramate.

En 1875 puis en 1880, CHÉRON revient sur cette question. Il appelle à nouveau l'attention sur les propriétés antiseptiques de l'acide picrique et sur son

utilisation dans les affections microbiennes des voies urinaires et pour le pansement des brûlures. Puis il relate plusieurs cas d'intoxication lente due à l'ingestion de petites doses répétées d'acide picrique et il remarque que, dans la première période, tant que l'urine *seule* est colorée en rouge et que les téguments ne sont pas colorés en jaune, l'acide picrique exalte l'appétit et les fonctions digestives, augmente les combustions organiques, la *quantité de l'urine et de l'urée*, tonifie l'individu en activant la circulation et la respiration; la température est élevée de quelques dixièmes de degré.

Si la coloration jaune des téguments est amenée graduellement, l'individu n'a pas à en souffrir; l'appétit reste exalté pendant de longs jours; il est plus gai, ses yeux brillent d'un éclat anormal sur un teint jaune d'or, toutes les fonctions s'exécutent avec activité, l'urine est plus *abondante*, l'urée excrétée s'élève à 35 gr par jour et même plus.

Si l'administration de l'acide picrique est continuée, il vient un moment où les reins sont douloureux; le malade est accablé, la quantité d'urine *diminue* notablement, l'*urée* aussi; il survient de la somnolence, des vertiges, le pouls est petit et serré, une *éruption* analogue à l'érythème nerveux apparaît souvent, aux membres inférieurs surtout, l'intoxication commence.

Ce n'est qu'à partir du moment où les reins sont devenus douloureux et où l'anurie s'est nettement déclarée, que les phénomènes cérébraux apparaissent; l'irritation que subit le rein, en s'efforçant d'éliminer des doses trop fortes d'acide picrique, diminue son

pouvoir éliminateur de l'urine; l'urée s'accumule dans le sang et des phénomènes d'urémie se déclarent.

DUJARDIN-BEAUMETZ a étudié l'action physiologique et thérapeutique du picrate d'ammoniaque et constate la diminution des battements du cœur.

RYMSZA, en 1889, apporte une contribution à l'étude toxicologique de l'acide picrique en étudiant surtout l'élimination de ce corps qui passe dans l'urine, partie à l'état d'acide picrique, partie à l'état d'acide picramique, sous forme d'un dérivé sulfoconjugué.

En 1903, MERCIER publie un travail très important sur l'étude de l'acide picrique au point de vue thérapeutique et toxicologique. Nous ne saurions mieux faire que de donner ci-dessous les conclusions de l'auteur qui se rapportent à notre travail :

1° Les accidents et cas d'intoxication montrent que de fortes doses d'acide picrique sont susceptibles de produire des phénomènes toxiques, soit par ingestion, c'est-à-dire par absorption au niveau du tube digestif, soit par inhalation à l'état de poussières, c'est-à-dire par absorption par les muqueuses nasale et pulmonaire, soit comme topique interne, par absorption au niveau des muqueuses (expériences de Chéron), soit enfin comme topique externe, par absorption au niveau des plaies (accidents consécutifs au traitement picrique des brûlures);

2° Même après l'absorption de doses considérables de ce corps, aucun accident mortel n'a été signalé;

3° L'absorption de faibles doses d'acide picrique ne provoque d'accidents graves, ni chez les animaux, comme cela résulte de nos expériences personnelles,

ni chez l'homme, comme le démontrent les faits expérimentaux établis par CHÉRON sur douze sujets soumis à l'expérimentation et l'auto-observation de M^{lle} Vera RIVELIOTTI, qui a pu prendre pendant huit jours une dose quotidienne de 0^{gr},10 d'acide picrique sans être nullement incommodée ;

4° L'absence d'accidents, à la suite d'absorption de faibles doses d'acide picrique, s'explique par l'élimination de cette substance, élimination que nous avons démontrée être très rapide par l'analyse répétée des urines des animaux soumis à l'expérimentation. Cette rapidité d'élimination s'oppose à l'intoxication chronique ;

5° L'examen hématologique des animaux soumis à l'expérience nous a montré que la présence dans le liquide sanguin d'une faible dose d'acide picrique n'est pas incompatible avec l'intégrité des éléments figurés du sang.

L'administration prolongée de doses non toxiques n'a guère produit, comme modification saillante, qu'une augmentation des globules blancs et une diminution du nombre de globules rouges. Des modifications profondes des globules rouges n'ont été observées qu'après l'administration de doses relativement fortes, quoique toujours non toxiques (apparition de globules rouges nucléés, hématies à forme altérée, etc.). D'ailleurs ces modifications ne sont pas permanentes, car l'examen hématologique, pratiqué quelques jours après la cessation de l'absorption de l'acide picrique, indique nettement une tendance au retour du sang à la constitution normale ;

6° A ces faibles doses, nous avons toujours observé que l'acide picrique exerce une *action diurétique* prononcée, tandis que, lorsqu'on s'approche des doses toxiques, la *quantité des urines est diminuée*, cette diminution pouvant aller jusqu'à l'anurie complète ;

7° Les doses toxiques, variables avec l'espèce animale, peuvent être considérées comme voisines de 0^{gr},20 à 0^{gr},25 par kilogramme pour la grenouille, de 0^{gr},20 pour le cobaye, de 0^{gr},30 pour le lapin ;

8° A la dose toxique, l'acide picrique agit comme un poison du système nerveux, diminution de la sensibilité, convulsions généralisées, irritation gastro-intestinale, diarrhée, respiration précipitée, irrégulière et courte, hypothermie et tendance au collapsus. La mort survient par paralysie du centre respiratoire. Chez plusieurs de nos animaux, nous avons constaté que le cœur continuait à battre quelques instants après l'arrêt de la respiration ;

9° L'examen spectroscopique du sang pratiqué aussitôt après la mort n'a pas révélé la présence de méthémoglobine, bien que la présence de l'acide picrique dans le sang de tous les animaux intoxiqués ait été nettement démontrée par la réaction spécifique pratiquée sur une petite quantité de sérum après coagulation ;

10° Nous avons pu également retrouver l'acide picrique dans les milieux oculaires des lapins et cobayes ayant succombé à l'intoxication. Ce résultat doit être rapproché du fait signalé par HILBERT (1885) qui voyait tout en jaune après avoir pris 0^{gr},03 d'acide picrique. Nous devons noter toutefois que

cette altération de la vision des couleurs n'a pas été signalée depuis chez les personnes ayant absorbé des doses même supérieures de trinitro-phénol;

11° Dans la majorité des cas, la sécrétion salivaire est augmentée, et l'acide picrique se retrouve directement dans la salive, qui est quelquefois colorée en jaune. Nous l'avons retrouvé également dans le liquide amniotique d'un cobaye femelle que nous avions intoxiqué;

12° Pour ce qui a trait plus spécialement à l'absorption dans le traitement picriqué des brûlures, les observations des docteurs LATOUCHE et MANGON mettent cette absorption hors de doute.

D'autre part, les expériences de M. le professeur SIGALAS démontrent que le pouvoir osmotique des membranes animales est loin d'être détruit par le contact d'acide picrique.

En effet, si l'on construit, comme l'a fait M. le professeur SIGALAS, deux osmomètres semblables avec membranes en vessie de porc ou en peau fraîche de grenouille, l'une imbibée d'acide picrique et l'autre naturelle, on constate en remplissant ces appareils d'eau salée et les plongeant dans l'eau distillée qu'au bout de douze à quinze heures, l'ascension est plus grande dans l'osmomètre à membrane picriquée.

Ce résultat montre que l'action coagulante de la solution picriquée ne constitue pas, comme on pourrait le croire au premier abord, un obstacle à sa pénétration dans l'organisme;

13° Mais si l'absorption d'acide picrique par les

plaies (brûlures ou autres) soumises au traitement picrique ne paraît pas douteuse, il ne résulte pas de ce que l'acide picrique a été retrouvé dans les urines des sujets ainsi traités que les accidents toxiques signalés soient nécessairement imputables au traitement lui-même, étant donnée la similitude sur laquelle nous avons déjà appelé l'attention entre ces accidents et ceux consécutifs aux brûlures étendues.

A notre avis, les cas du D^r LATOUCHE doivent être mis à part, vu la forte dose d'acide picrique en contact avec la plaie (20 gr dans 200 gr de vaseline) et l'application de compresses picriquées suivant la technique préconisée par M. THIERRY ne peut, toutes choses égales d'ailleurs, donner lieu à une absorption aussi importante ;

14° Néanmoins, il est bon de rappeler que, dans l'emploi de l'acide picrique comme dans celui de tous les topiques, il y a lieu de tenir compte de l'étendue de la surface malade, du pouvoir d'absorption de cette surface et de se préoccuper des accidents locaux et généraux qui pourraient résulter d'un contact trop longtemps prolongé ;

15° D'après nos expériences, il n'y a pas de danger d'intoxication tant que l'urine est abondante, alors même qu'elle contiendrait des quantités notables d'acide picrique, mais il y a lieu de cesser le traitement dès que les urines deviennent rares et fortement colorées.

Nous citerons ensuite le travail très complet de ROBERT sur l'acide picrique. L'auteur s'étend longuement sur les applications de cet acide comme réactif

des alcaloïdes, de l'albumine, du glucose, de la créatine, des sels de potasse, du phénol et des nitrates. Il nous décrit l'importance de ce produit dans la teinture et résume les remarquables travaux de M. GUINON de Lyon sur ce produit tinctorial de premier ordre; il continue par ses usages en histologie comme durcissant et colorant, ses applications à la pyrotechnie, ses procédés de préparation industrielle, etc...

Enfin, il donne une large place à son action kératoplastique, expliquant comment la réduction ou la déshydratation produite par cet acide peut exercer une action kératinisante.

Citons enfin le travail récent de M. CHAVIGNY qui met les recherches chimiques au second plan; il s'attache plutôt à montrer les différences des symptômes cliniques entre l'ictère vrai et l'ictère provoqué et ce n'est, dit-il, que si l'enquête, les faits cliniques et l'analyse concordent qu'il acquiert une certitude.

Voici d'ailleurs ses conclusions :

L'acide picrique ne paraît pas pouvoir être absorbé accidentellement par l'homme, ni au titre d'une intoxication alimentaire, ni sous forme de poussières répandues dans l'atmosphère; du moins si ces poussières sont absorbées, elles le sont en quantité assez minime pour qu'une transformation totale se produise dans l'organisme et qu'on ne trouve à aucun moment réaction d'acide picrique dans les urines.

Les réactions habituellement employées par les chimistes décèlent l'acide picrique lorsque celui-ci a été ingéré à une dose supérieure à 0^{gr},30, dose telle

qu'elle ne peut guère avoir été ingérée que volontairement.

Cliniquement déjà, par la dissociation si typique d'une coloration urinaire intense contrastant avec un ictère à peine perceptible, sans bradycardie ni décoloration des selles, on peut, si l'on est prévenu de ces faits, arriver dans la plupart des cas à une très forte présomption qui permet de demander en connaissance de cause un contrôle chimique.

Enfin, depuis 1914, une quantité considérable de publications ont été faites au sujet des faux ictères provoqués intentionnellement par l'ingestion d'acide picrique (Voir Index bibliographique à la fin de l'ouvrage).

Les uns sont d'ordre médical et signalent les symptômes observés; les autres sont d'ordre chimique et indiquent les procédés de recherche de l'acide picrique ou de l'acide picramique dans les urines.

RECHERCHES ET CARACTÉRISATION DE L'ACIDE PICRIQUE ET DE SES DÉRIVÉS DANS L'URINE

Dès 1865, ERB, appliquant à ce cas la réaction de Otto, décèle la présence de l'acide picrique en laissant tremper dans l'urine légèrement acidulée, pendant vingt-quatre heures, un fil de laine blanche qui se colore en jaune.

RYMSZA, en 1889, épuise l'urine, préalablement acidulée par HCl, avec de l'éther. Après évaporation de ce dissolvant, il reprend par l'eau et ajoute à la solu-

tion du sulfate de cuivre ammoniacal qui donne un précipité jaune-vert d'aiguilles microscopiques. RYMSZA est frappé par la coloration que prend l'acide picrique au contact des matières réductrices, et il en conclut que l'acide picrique est réduit, dans le corps, par le glucose du glycogène, pour donner l'acide picramique. Il vérifie cette hypothèse en prouvant d'abord l'existence d'un composé aminé dans l'urine d'un faux ictérique; il emploie alors la diazoréaction, réaction qui a été reprise et modifiée par DERRIEN.

On sait, en effet, que les composés aminés sont transformés en diazoïques en les traitant par l'acide nitreux sous forme de nitrite de soude, et que cette réaction donne des teintes azoïques avec la solution alcaline de nombreux phénols.

D'après RYMSZA et le Dr KARL WALVO l'existence de corps aminés peut être décelée jusqu'au millionième; ce corps aminé, disent-ils, est sûrement de l'acide picramique ou du triamidophénol, or ce ne peut être ce dernier corps qui devrait présenter par addition de $\text{Fe}^2 \text{Cl}^6$ une teinte bleu foncé, ce qui n'est pas le cas.

Enfin l'acide picramique se distingue réactionnellement de l'acide picrique par le défaut de réaction acridinique.

En 1897, RUPEAU se sert du réactif suivant :

Sulfate ferreux	5 gr
Acide tartrique	5 —
Eau	200 —

mélangé, par parties égales, avec une solution saturée

de NaCl pour augmenter la densité du mélange. Il opère alors de la façon suivante :

Dans un tube à essai, il introduit 2 cm³ du réactif ci-dessus ; il verse à la surface un demi-centimètre cube d'urine, puis, deux gouttes d'ammoniaque et il agite légèrement de façon à mettre les trois liquides en contact sur une épaisseur de 1 cm environ. Dans les urines picriquées il observe une coloration rougeâtre qui, d'après l'auteur, permet de déceler 0^{gr},01 par litre.

A partir de 1914 on voit paraître de nombreux procédés que l'on peut classer en deux catégories :

- 1° Ceux qui permettent de déceler l'acide picrique ;
- 2° Ceux qui permettent de déceler l'acide picramique.

Presque tous ces auteurs, au lieu d'opérer directement sur l'urine commencent par la déféquer, les uns par l'acétate de plomb, les autres par le chlorure de baryum, d'autres enfin par le réactif DENIGÈS comme KOHN-ABREST ; ils l'épuisent ensuite soit par l'éther, soit par le chloroforme, soit par l'alcool amylique et c'est sur le résidu de l'évaporation de ces dissolvants qu'ils effectuent leurs réactions caractéristiques.

1° Procédés pour la recherche de l'acide picrique.

Les uns utilisent le procédé OTTO repris déjà par ERE pour la teinture de la laine. GUILLAUMIN procède ainsi :

250 cm³ d'urine additionnés de 10 % d'HCl sont épuisés à deux ou trois reprises différentes par 50 cm³

d'éther. Il y a toujours émulsion partielle des liquides. Attendre quelques minutes, puis soutirer la fraction de la partie aqueuse déjà séparée et briser l'émulsion résiduelle en versant dans l'ampoule 5 à 10 cm³ d'alcool, mélanger le tout et laisser reposer. Les liqueurs éthéro-alcooliques sont réunies dans un ballon et agitées avec un peu de sulfate de soude anhydre, ce qui a pour but de retenir les gouttelettes d'eau fortement acides qui ont pu être entraînées.

Filtrer sur un peu de coton et la solution éthéro-alcoolique est évaporée partiellement, spontanément ou par chauffage; on termine toujours en versant le résidu alcoolique dans une capsule et en l'évaporant à sec au bain-marie pour chasser HCl restant.

Prendre le résidu par 3 à 4 cm³ d'eau et filtrer s'il s'est formé, comme cela arrive souvent, quelques particules noirâtres insolubles; capsule et filtre sont lavés avec 3 à 4 cm³ d'eau. On obtient finalement une solution en général d'un jaune picrique presque pur.

Sur cette solution colorée purifiée d'un volume de 6 à 10 cm³ on fait alors les essais suivants :

Teinture d'un mouchet de laine. — Immerger 10 à 15 cm de laine blanche dans la totalité ou presque de la solution et chauffer légèrement pour activer la teinture.

Après cinq minutes de contact, séparer le mouchet qui est rincé quatre ou cinq fois à l'eau et doit rester coloré en jaune franc; cette réaction ne doit être considérée comme positive que lorsque la coloration obtenue résiste à l'action décolorante d'une solution d'extrait de javel à 1 pour 9.

GUILLAUMIN reprend ensuite le procédé de RYMSZA au sulfate de cuivre ammoniacal et procède comme suit :

Prendre 4 ou 5 cm³ de la solution picrique obtenue précédemment et ajouter 1 cm³ de la solution suivante : sulfate de cuivre 10, eau 100, ammoniacque 40. Il se forme un précipité cristallin jaune verdâtre dans un temps plus ou moins long et proportionnel à la quantité d'acide picrique qui est en jeu ; examiné au microscope, ce précipité cristallin affecte deux formes différentes : les solutions concentrées fournissent de longues aiguilles tandis que les solutions diluées donnent surtout des tables hexagonales.

LE MITHOUARD modifie ainsi le procédé RUPEAU au sulfate ferreux. Verser dans une ampoule à décantation de 60 cm³, 50 cm³ d'urine, rendue franchement acide par addition d'acide sulfurique. Ajouter 10 cm³ d'éther et agiter doucement en évitant de produire une émulsion ; laisser reposer, renouveler plusieurs fois les périodes d'agitation et de repos et, finalement, enlever le liquide placé sous la couche éthérée. S'il y a émulsion partielle, agiter très vigoureusement l'éther pour détruire l'émulsion et décanter à nouveau le liquide sous-jacent. Recueillir la couche éthérée dans une capsule en porcelaine, l'évaporer doucement et reprendre le résidu par 2 cm³ d'eau distillée.

La transformation de l'acide picrique en acide picramique se fait à l'aide de la solution suivante :

Sulfate ferreux	2 gr
Acide tartrique	10 —
Eau distillée Q. S. P.	100 cm ³

Prendre 1 cm³ de la solution à examiner qu'on introduit dans un petit tube à essai de 5 à 6 mm de diamètre, ajouter un demi-centimètre cube d'ammoniaque et agiter. Ajouter alors (à l'aide d'une pipette très effilée plongée jusqu'au fond du tube, de façon que les deux liquides ne se mélangent pas) un demi-centimètre cube de réactif ferreux. On aperçoit alors très nettement, à la zone de séparation des deux liquides, un magnifique anneau rouge cerise dû à la formation d'acide picramique.

Pour plus de sûreté dans cet essai, examiner le tube sur fond blanc, en tournant le dos à la lumière. Si l'on agite lentement le tube, on voit l'anneau s'élargir et la coloration rose envahir bientôt toute la masse de liquide, qui prend alors une nuance rouge cerise faible.

VILLEDIEU se sert du chlorhydrate de cocaïne pour précipiter l'acide picrique.

POGNAN et SAUTON transforment l'acide picrique en acide picramique au moyen du sulfure d'ammonium ou du chlorure d'étain.

Dans un autre ordre d'idées, nous citerons CASTETS, qui utilise la formation du bromodinitrophénol.

La quantité d'acide picrique qui est susceptible de passer dans l'urine des faux ictériques est toujours minime, à moins d'une absorption massive; l'acide picramique, par contre, est le principal produit d'élimination qu'on y peut retrouver. Certains auteurs ont donc songé tout naturellement à transformer ce dernier corps en acide picrique; cette transformation, obtenue par une oxydation appropriée, a été réussie par BRULÉ, JAVILLIER et par PECKER.

A 50 cm³ d'urine, on ajoute 5 cm³ d'acide sulfurique au demi et environ 5 cm³ de solution de permanganate de potassium à 1 pour 20 jusqu'à décoloration de l'urine ; dans le cas d'une urine très colorée, on opérera à l'ébullition avec quelques cristaux de permanganate.

On obtient ainsi une liqueur jaune paille qu'on épuise par 15 à 20 cm³ d'éther éthylique dans une ampoule à décantation. L'éther soutiré est privé d'eau par agitation dans un verre à pied avec du sulfate de sodium anhydre, puis évaporé au bain-marie. On obtient un résidu jaune soufre que l'on redissout dans quelques gouttes d'eau ammoniacale.

Cette solution sert à obtenir les réactions d'identité de l'acide picrique.

Dans ses recherches, KOHN-ABREST emploie le procédé suivant :

Prendre 20 cm³ d'urine, les traiter par 10 cm³ du réactif suivant :

Oxyde rouge de mercure	10 gr
Eau	200 cm ³
Acide sulfurique	40 —

réactif bien connu de DENIGÈS pour la défécation des urines.

Laisser reposer cinq minutes et filtrer. Agiter le liquide filtré avec 5 cm³ de chloroforme dans une boule à décanter. Séparer le chloroforme, reprendre le liquide à nouveau avec environ 4 cm³ de chloroforme, agiter, laisser reposer, décanter le chloroforme et réunir les deux solutions chloroformiques, les filtrer

s'il y a lieu. On introduit ces solutions chloroformiques, additionnées d'un demi-centimètre cube d'eau dans un tube à essai et on chasse le chloroforme au bain-marie.

S'il y a de l'acide picrique dans l'urine, le liquide obtenu finalement est jaune d'or. On le filtre et l'on ne manquera pas de caractériser l'acide picrique par immersion dans ce liquide de quelques brins de laine ou de soie blanches; on constatera la teinture en jaune des fibres.

En agitant ensuite avec de l'éther l'urine traitée comme il a été indiqué et séparée du chloroforme, on isole encore une certaine proportion d'acide picrique (environ le dixième de la dose primitivement existante).

ROZIER, dans un travail récent, donne un moyen simple et rapide d'affirmation en cas de simulation.

Son procédé repose sur l'action du bleu de méthylène, en présence de l'acide picrique ou de son dérivé l'acide picramique.

Le mode opératoire est le suivant :

Déféquer, au préalable, l'urine par un dixième de son volume d'acétate neutre de plomb (COURTONE). Dans un tube à essai, verser 3 à 4 cm³ de cette urine déféquée et filtrée, ajouter une goutte de solution de bleu de méthylène à 0^{gr},50 %; il se produit une coloration plus ou moins verte ou bien le mélange reste bleu; ajouter 1 cm³ de chloroforme et agiter légèrement; ce dernier se sépare coloré en *vert* si l'urine contient de l'acide picrique ou son dérivé; il se sépare coloré en *bleu* en l'absence de ces composés.

Cette réaction colorée, mise ainsi en évidence par le chloroforme, est très sensible; elle se perçoit nettement avec une solution à 1/500000^e, soit 0^{gr},002 par litre; elle est enfin spécifique des urines picriques.

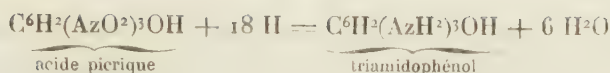
2^e Procédés pour la recherche de l'acide picramique.

Citons, parmi ces procédés, celui de LASAUSSE qui, après avoir épuisé l'urine par le chloroforme, agite ce dernier avec de l'ammoniaque étendue. La solution ammoniacale obtenue est colorée en jaune orangé, alors que la solution chloroformique d'acide picramique était presque incolore.

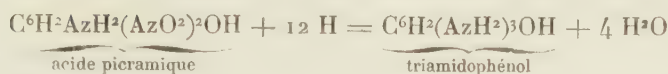
M. GRÉLOT, de Nancy, élimine d'abord l'uroérythrine, l'urobiline, l'urochrome et les pigments biliaires par la défécation à l'acétate de plomb; il transforme alors l'acide picrique et l'acide picramique en un dérivé : le triamidophénol.

Déféquer 100 cm³ d'urine avec un dixième de son volume d'acétate neutre; filtrer, séparer l'excès d'acétate de plomb avec quantité suffisante d'acide sulfurique et filtrer à nouveau; le liquide passe très légèrement coloré en jaune. Agiter ce liquide qui est franchement acide avec un cinquième de son volume d'éther; il n'y a pas d'émulsion à craindre; la séparation se fait presque instantanément; le résidu de l'évaporation de l'éther est jaune orangé et entièrement soluble dans l'eau distillée.

La transformation de l'acide picrique et de l'acide picramique en triamidophénol s'opère d'après la réaction suivante :



et



Il suffit de dissoudre le résidu étheré dans 2 à 3 cm³ d'acide chlorhydrique pur et d'ajouter gros comme un pois d'étain; on amorce la réaction et on l'entretient en chauffant légèrement. En quelques minutes on obtient une combinaison de formule suivante :



C'est un sel incolore, soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, dont la solution chlorhydrique, étendue de dix fois son volume d'eau, prend une teinte bleue qui vire lentement au lilas, puis disparaît. On hâte l'apparition de la teinte bleue par addition de une à deux gouttes d'un oxydant tel que l'eau iodée ou mieux le perchlorure de fer à un dixième. La réaction est très nette avec 0^{gr},001 d'acide picrique.

Enfin DERRIEN, reprenant la méthode que KARPLUS, de Prague, signala en 1893, effectue une diazoreaction en présence de naphтол et obtient une coloration violet pourpre très intense; il emploie l'acide phosphorique pour acidifier.

Dans un rapport très documenté, M. le professeur GRIMBERT a étudié les différents procédés et donne le mode opératoire suivant :

A 100 cm³ d'urine, on ajoute 10 cm³ d'une solution d'acétate neutre de plomb au tiers (solution de COUR-

TONNE) et on filtre. Dans le liquide filtré, on verse 20 cm³ d'acide sulfurique au quart en volume. On filtre de nouveau et on agite fortement le filtrat dans une ampoule à robinet avec 5 cm³ de chloroforme.

Il n'y a pas à craindre d'émulsion, et le chloroforme se sépare rapidement. On le soutire en le filtrant sur un petit tampon de coton et on en prélève 1 cm³ qu'on introduit dans un petit tube à essai de faible diamètre. On ajoute deux gouttes d'ammoniaque et on agite.

Le chloroforme, à peine teinté, se colore en jaune rougeâtre (présence probable d'acide picramique). On verse encore quelques gouttes d'ammoniaque et autant d'eau distillée de manière à avoir, après agitation et repos, une couche surnageante de 1 cm de hauteur. A l'aide d'un tube très effilé, on fait arriver, au fond du tube à essai un demi-centimètre cube de la solution tartrique de sulfate ferreux (réactif de LE MITHOUARD). Celle-ci, traversant le chloroforme, vient former, au contact de la couche ammoniacale, un anneau rouge sang caractéristique de la présence de l'acide picramique ou de l'acide picrique.

Si cette première épreuve est négative, il est inutile d'aller plus loin; l'urine ne renferme pas de dérivés picriques en quantité appréciable (moins de 1 mgr par litre).

Si elle est positive, on épuise de nouveau et à deux reprises le filtrat resté dans l'ampoule avec 10 cm³ de chloroforme. Toutes les liqueurs chloroformiques sont réunies, agitées avec un peu de sulfate de soude anhydre, filtrées et évaporées au bain-marie dans une

capsule de porcelaine. Le résidu est traité à froid par 3 cm³ d'eau distillée.

La solution aqueuse que l'on obtient ainsi est en général colorée en jaune. On en prélève 2 cm³ pour effectuer la diazoration **DERRIEN**.

Les 2 cm³ en question sont introduits dans un petit tube à essai et additionnés d'une goutte d'acide sulfurique au quart et de deux gouttes d'une solution d'azotite de soude à 1/10000°.

On porte le tout dans un bain-marie bouillant, pendant une minute exactement, et on refroidit aussitôt après dans un courant d'eau. On verse alors, dans le tube, trois gouttes d'ammoniaque saturée de β naphтол, puis on agite le contenu du tube avec un peu d'éther. Celui-ci se sépare coloré en violet pourpre ou en rouge violacé si le liquide renferme de l'acide picramique même à l'état de traces.

MM. BOON et OGILVIE, à propos de la préparation de l'acide picrique, ont passé en revue différentes méthodes de dosage de cet acide :

Partant de ce fait, que le chlorure de titane TiCl_3 exerce une action réductrice sur certains groupements organiques (nitrés et azoïques), ce réactif est très souvent utilisé pour le dosage volumétrique de ces groupements.

Dans la pharmacopée britannique, le dosage de l'acide picrique est fait par une méthode alcalimétrique avec une solution demi-normale de soude et la phénolphtaléine comme indicateur. Ce procédé présente plusieurs inconvénients; on ne peut l'appliquer en présence des acides ou des alcalis, et de petites quan-

tités d'acide ou d'alcali, qui peuvent exister comme impuretés, troublent les dosages; de plus cette méthode n'est pas applicable aux picrates.

Un procédé, permettant de doser l'acide picrique, soit libre, soit dans les picrates, offrirait donc un grand intérêt et c'est justement ce qu'on peut réaliser avec le chlorure de titane.

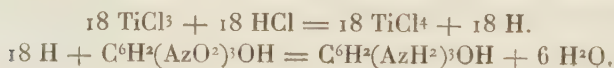
La liqueur utilisée est obtenue en prenant une solution chlorhydrique de chlorure de titane à 20 % qui est bouillie puis refroidie et étendue d'eau distillée en quantité convenable.

Cette liqueur est conservée en présence d'hydrogène et titrée de temps en temps de la façon suivante :

3^{gr},50 de sulfate ferreux ammoniacal sont dissous dans 100 cm³ d'une solution cinq fois normale d'acide sulfurique et étendus à 250 cm³. Un volume connu de cette solution est oxydé exactement avec une solution $\frac{N}{20}$ de permanganate de potasse, puis réduit par la liqueur de chlorure de titane dans un courant d'acide carbonique en utilisant le sulfocyanate de potassium comme indicateur.

La disparition de toute coloration rouge indique la réduction complète du sel ferrique.

Dans le cas de composés organiques nitrés le chlorure de titane réduit le groupement nitré AzO² et le transforme en groupement amino AzH²; en ce qui concerne l'acide picrique, les réactions peuvent être ainsi formulées :



Le dosage de l'acide picrique se fait alors de la façon suivante. La liqueur contenant l'acide picrique est portée à l'ébullition avec l'acide chlorhydrique, additionnée de chlorure de titane en excès et, après refroidissement, l'excès de réactif est dosé avec la solution titrée d'alun de fer en utilisant le sulfocyanate d'ammonium comme indicateur.

Le procédé au chlorure de titane s'applique très bien aux picrates; dans ce cas, il suffit de peser un poids déterminé de picrate, de dissoudre dans l'eau et de rendre acide par addition d'acide sulfurique.

Nous venons d'énumérer les quelques réactions classiques qui permettent d'affirmer la présence des acides picrique ou picramique ou du mélange de ces deux acides dans l'urine d'un simulateur; voyons quelle est leur sensibilité.

A — ACIDE PICRIQUE

1° *Laine teinte*. — On peut dire que la réaction de la laine teinte mesure sa sensibilité suivant chaque procédé dans la suppression plus ou moins parfaite des pigments urinaires et de l'acide picramique.

Une ingestion massive d'acide picrique favorise beaucoup la réussite de la réaction; mais, souvent, l'acide picramique ajoute sa couleur particulière au jaune franc de l'acide picrique et colore ainsi la laine en jaune plus ou moins orangé.

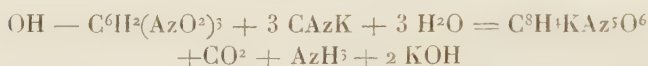
Les procédés GUILLAUMIN, BRULÉ et JAVILLIER et celui de PECKER donnent cependant de bons résultats; il en est de même du procédé suivant.

Concentrer l'urine au quart; acidifier par SO^4H^2 pur à 2 % du liquide primitif; laisser déposer, filtrer et agiter avec de l'éther. Évaporer, à sec, la solution étherée et reprendre par un peu d'eau acidulée, puis traiter à nouveau cette solution aqueuse par de l'éther.

La solution étherée obtenue est évaporée et le résidu dissous à nouveau dans de l'eau distillée.

Cette dernière solution est enfin traitée par la benzine dont le résidu d'évaporation est dissous dans quelques centimètres cubes d'eau. En présence d'un faux ictère provoqué par ingestion d'acide picrique la solution obtenue est d'un jaune franc.

2° *Isopurpurate*. — Cette réaction est basée sur la formation d'isopurpurate de potasse de couleur rouge pourpre. La formule qui représente cette réaction est la suivante :



La technique indiquée par YBRAC nous paraît la meilleure.

On verse dans un tube à essai quelques centimètres cubes de solution picrique très étendue; on y ajoute quelques gouttes de solution décinormale de soude pour bleuir très légèrement le papier de tournesol mis en présence et on verse quelques gouttes de solution de cyanure de potassium pur au dixième.

On chauffe doucement la partie supérieure du liquide jusque vers 60°-70°.

La coloration rouge peut ne pas apparaître de suite; on laisse reposer et, au bout de quelques minutes, elle se montre nettement.

La sensibilité est égale à $1/40000^{\circ}$; nous retrouvons cette sensibilité lorsque nous diluons la même quantité d'acide picrique dans le même volume d'urine, mais elle est diminuée si l'urine est foncée; elle peut descendre dans ce dernier cas jusqu'à $1/20000^{\circ}$.

Cette réaction, appliquée à l'urine d'un faux ictérique, donne de bons résultats lorsqu'elle est conduite comme nous venons de le voir. MM. MURAT et DURAND lui accordent une sensibilité se rapprochant de celle de LE MITHOUARD.

Notons, en passant, que le trinitrocrésol et la trinitrorésorcine donnent cette même réaction.

3° *Précipité de picrate de cuivre.* — On se sert de la solution de sulfate de cuivre ammoniacal préconisée par GUILLAUMIN. En ajoutant à une solution d'acide picrique le quart de son volume du réactif, on obtient dans les solutions au millième un précipité immédiat qui se présente au microscope sous forme de longues aiguilles jaunâtres ayant l'aspect de la glucosazone.

Dans les solutions plus diluées, le précipité est plus lent à se former et les aiguilles sont plus courtes; la limite de sensibilité est de $1/20000^{\circ}$.

Le résultat de cette réaction, sur l'urine du faux ictérique, n'est malheureusement pas si concluant, et, si GUILLAUMIN, MURAT et DURAND affirment avoir obtenu des résultats, il n'en est pas de même de GRIMBERT malgré l'absorption de $1^{st},50$ d'acide picrique par son

sujet ; nous n'avons cité cette réaction que parce qu'elle est spécifique du corps ingéré.

B — ACIDE PICRAMIQUE

La réaction DERRIEN est d'une sensibilité telle, qu'elle constitue le procédé de choix pour poser d'emblée le diagnostic chimique de faux ictère, à n'importe quel moment de l'élimination, celle-ci pouvant atteindre trente jours. Pour obtenir, dit PECKER, la quantité d'acide picramique présente dans un liquide, on le diluera jusqu'à l'obtention d'un disque éthéré rose, de coloration limite.

Le chiffre n' de la dilution multiplié par $0^{\text{mgr}},04$ donnera la proportion d'acide picramique par litre.

C — DÉRIVÉS PICRIQUES

La réaction LE MITHOUARD s'applique aussi bien à l'acide picrique qu'à l'acide picramique.

D'après PECKER, sa sensibilité atteint une dilution de 1 à 2 mgr d'acide picrique ou d'acide picramique par litre ; d'égales quantités d'acide picrique et d'acide picramique donnant un anneau de coloration sensiblement le même. Cet anneau cerise décele donc la somme acide picrique + acide picramique.

Pour évaluer la teneur d'un liquide en somme micro-picramique, il suffira de le diluer jusqu'à l'obtention d'un anneau rose perceptible ; ici, interviendra un coefficient d'observation personnelle pour fixer la limite de la réaction. On comparera l'anneau obtenu dans une

dilution maxima à celui donné pour une solution titrée d'acide picrique ou d'acide picramique purs.

Cette valeur est comprise entre 2 et 1 mgr. On obtient, pour cette dilution, un anneau rosé fugace que surmonte une zone bleu verdâtre au contact des liquides.

Le chiffre n , indiquant la dilution, multiplié par le nombre adopté (2,5 à 1 mgr) donnera la teneur du liquide examiné en composés picriques (acide picrique + acide picramique).

La réaction LE MITHOUARD est donc spécifique des composés picriques, aussi bien de l'acide picrique que de l'acide picramique et cela ne diminue en rien son importance au point de vue faux ictère. Dans le cas de simulation, en effet, il s'agit de prouver qu'un sujet a absorbé de l'acide picrique et non d'affirmer que l'urine contient de l'acide picrique. L'acide picramique, ne pouvant provenir que de la transformation dans l'économie de l'acide picrique absorbé, il est le témoin irréfutable de l'ingestion de cette dernière substance.

Notons que la preuve chimique peut se faire également dans les matières fécales, les vomissements et le sang.

En résumé, les différents auteurs qui ont étudié l'action physiologique de l'acide picrique, tout en décrivant avec soin et avec une grande précision les phénomènes observés par eux, n'ont pas abordé l'étude des modifications des rapports urologiques sous l'influence de l'absorption de l'acide picrique.

C'est ce point particulier que nous nous proposons d'étudier.

CHAPITRE II

Avant d'aborder notre travail proprement dit, nous avons voulu étudier au préalable les méthodes analytiques que nous devons employer et constater si elles ne seraient pas mises en défaut par la présence de l'acide picrique ou de l'acide picramique, produits principaux de l'élimination de l'acide picrique ingéré.

Notre travail comportait l'étude des variations :

Du volume.

Du rapport de l'urée à l'azote total (rapport azoturique).

- de l'acide urique à l'azote total.
- des bases puriques à l'azote total.
- de l'acide phosphorique à l'azote total.
- des chlorures à l'azote total.
- du soufre total à l'azote total.

Ce qui nécessitait le dosage de ces différents corps.

D'autre part, les quantités d'acide picrique, que nous nous proposons de faire absorber à nos sujets, ne devant pas dépasser 0^{gr},20 par jour, il nous suffisait de choisir des méthodes telles qu'elles ne soient pas influencées par la présence de ces petites doses d'acide picrique ou d'acide picramique. Néanmoins, pour plus

de sécurité, nous avons fait nos essais avec des urines contenant 0^{gr},30 par litre de l'un ou l'autre de ces produits.

Nous avons donc essayé les différents procédés :

- 1° Sur l'urine pure ;
- 2° Sur la même urine additionnée d'acide picrique à 0^{gr},30 ‰ ;
- 3° Sur la même urine additionnée d'acide picramique à 0^{gr},30 ‰.

Azote total.

Il n'existe qu'un procédé pratique de dosage de l'azote total dans l'urine, c'est celui de KJEHLDAHL plus ou moins modifié. Nous avons voulu voir dans quelles limites il était influencé par la présence de l'acide picrique ou de l'acide picramique.

On sait que ce procédé n'est pas applicable au dosage de l'azote dans les corps contenant des groupes AzO². Néanmoins, quand on fait agir l'acide sulfurique sur ces corps, une partie de l'azote est transformée en ammoniacque et vient par conséquent, dans une urine picrique, augmenter le dosage de l'azote total.

Nous nous sommes donc proposé de connaître quelle pouvait être l'importance de cette erreur.

A cet effet, nous avons traité successivement 0^{gr},10 d'acide picrique et 0^{gr},10 d'acide picramique par la méthode de KJEHLDAHL, DENIGÈS, RONCHÈSE, méthode indiquée dans le formulaire des hôpitaux militaires, et qui consiste à détruire la matière organique par l'acide sulfurique en présence d'oxalate neutre de potasse et à doser l'ammoniacque formée par le procédé RONCHÈSE.

Voici les résultats obtenus :

	TROUVÉ	THÉORIE
Acide picrique	0 ^{gr} ,0087	0 ^{gr} ,0183
Acide picramique.	0 ,0119	0 ,0211

soit environ 50 % de l'azote contenu dans ces produits.

Si, d'autre part, on considère que nous nous proposons d'agir avec de faibles doses d'acide picrique, on peut admettre que cette cause d'erreur est négligeable.

En effet, en traitant des urines additionnées d'acide picrique et d'acide picramique (0^{gr},30 par litre), nous avons trouvé les résultats suivants :

	AZOTE par litre
Urine pure.	8 ^{gr} ,83
Urine à l'acide picrique	8 ,85
Urine à l'acide picramique.	8 ,86

Ce qui confirme notre manière de voir.

Pour faciliter les calculs, nous exprimerons dorénavant l'azote total, non pas en azote, mais en urée, en utilisant le facteur 30 au lieu de 14, ce qui nous évitera de calculer l'azote de l'urée.

Urée.

Pour le calcul du rapport azoturique, nous n'avons pas séparé l'ammoniaque urinaire de l'urée dosée à l'hypobromite, et voici pourquoi.

Pour des raisons indépendantes de notre volonté, nous ne pouvions analyser les urines que vingt-quatre

heures après leur émission et nous avons craint que, pendant les chaleurs de l'été, et malgré l'action antiseptique de l'acide picrique, il ne se produisît une fermentation ammoniacale qui serait venue fausser nos résultats, si nous avions tenu compte de l'ammoniaque urinaire. Nous entendons donc par urée l'ensemble de l'urée et de l'ammoniaque urinaire.

Pour effectuer ce dosage, nous avons eu recours à la méthode classique à l'hypobromite en opérant sur l'urine déféquée par le sous-acétate de plomb. Le dosage était pratiqué avec l'uréomètre à mercure d'Yvon et suivi d'un dosage effectué dans les mêmes conditions sur une solution d'urée à 2 %. Il était peu probable, *a priori*, que les dérivés picriques eussent une influence sur ce dosage; néanmoins, nous avons voulu nous en assurer et nous avons dosé l'urée dans une urine avant et après addition d'acide picrique et d'acide picramique, nous avons trouvé :

	AZOTE DÉGAGÉ
Urine pure	7 ^{cm} ₃ , 1
Urine picrique	7 , 1
Urine picramique	7 , 15

Le procédé n'était donc pas influencé par la présence des acides picrique ou picramique.

Acide urique et bases puriques.

Le seul procédé de dosage pratique de l'ensemble des corps puriques est celui de DENIGÈS. Il fallait donc s'assurer au préalable que les dérivés picriques ne l'influenceraient pas.

A cet effet, nous avons procédé comme pour l'azote total, en agissant successivement sur des solutions aqueuses et sur des urines additionnées de ces produits.

Solution d'acide picrique. — Dans un becher-glass, nous avons introduit 80 cm³ de solution d'acide picrique à 0,530 ‰, 20 cm³ d'ammoniaque et 10 cm³ de solution $\frac{N}{10}$ de cyanure de potassium, puis quelques gouttes d'iodure de potassium, et dans ce mélange nous avons ajouté goutte à goutte la solution argentique ammoniacale de DENIGÈS $\frac{N}{20}$. Le trouble est apparu après addition de 20 cm³ exactement comme s'il n'y avait pas eu d'acide picrique.

Solution d'acide picramique. — La même opération effectuée avec une solution d'acide picramique a donné un résultat identique.

Urines. — Nous avons alors procédé au dosage des corps puriques par la méthode DENIGÈS dans nos trois urines et nous avons trouvé :

CORPS PURIQUES	
Urine pure.	0,53,63
Urine picrique	0,64
Urine picramique.	0,63

La méthode était donc applicable. Il ne restait plus qu'à faire choix d'un procédé de dosage de l'acide urique seul et nous pouvions, ou bien adopter la

méthode de RONCHÈSE, ou bien suivre la technique indiquée par DENIGÈS lui-même. Cette méthode consiste à reprendre le précipité argentique obtenu précédemment, à le décomposer par le sulfure de sodium et à précipiter l'acide urique par HCl. On redissout ensuite ce dernier dans l'eau bouillante pour le doser par le permanganate de potasse en présence d'acide sulfurique comme dans le procédé FOLIN.

Ces deux procédés étaient assez longs; nous eûmes l'idée de les combiner et cela nous conduisit à l'établissement d'une méthode de dosage très rapide et cependant exacte de l'acide urique seul.

DOSAGE DE L'ACIDE URIQUE

Procédé de l'auteur. — Cette méthode consiste à précipiter l'acide urique à l'état d'urate d'ammoniaque, comme dans les procédés FOLIN ou RONCHÈSE, puis à redissoudre ce précipité dans une solution alcaline, *sous un volume déterminé*, et à traiter cette solution par le nitrate d'argent ammoniacal formule de DENIGÈS, comme pour le dosage de l'ensemble des corps puriques.

On prépare d'abord une solution répondant à la formule suivante :

Sulfate d'ammoniaque	500 gr
Eau	450 —
Ammoniaque liquide.	200 —

On fait dissoudre au bain-marie le sulfate d'ammoniaque dans l'eau; on laisse refroidir doucement et,

lorsque la liqueur est encore tiède et commence à déposer, on ajoute l'ammoniaque.

On obtient ainsi environ 1 litre de solution saturée de sulfate d'ammoniaque, qui se trouble par refroidissement, mais qu'il n'est pas nécessaire de filtrer; on se contente de l'agiter avant l'emploi.

Technique du procédé. — Dans un matras à large goulot portant deux traits de jauge à 100 et 125 cm³, on introduit 100 cm³ d'urine, puis on complète le volume à 125 cm³ avec la solution saturée de sulfate d'ammoniaque.

On abandonne le mélange à lui-même pendant plusieurs heures dans un endroit frais; l'acide urique se précipite totalement à l'état d'urate d'ammoniaque, les bases puriques restant en solution.

On sépare la liqueur en employant, soit un filtre sans pli, soit, mieux, le dispositif suivant qui est plus rapide. On utilise pour cela un entonnoir en porcelaine pour filtration au vide dans lequel on a disposé un filtre en forme de godet. Cette forme spéciale est obtenue en plissant un filtre plat à la manière d'une coiffe sur un mandrin cylindrique quelconque, par exemple un verre cylindrique retourné, dont le diamètre extérieur correspond au diamètre intérieur de l'entonnoir en porcelaine.

On décante le liquide contenu dans le matras; on fait un vide partiel qu'on augmente graduellement dans le flacon inférieur. On fait tomber le précipité sur le filtre, puis on rince le matras avec quelques centimètres cubes d'une solution de sulfate d'ammo-

niaque à 10 % légèrement alcaline. Il n'est pas nécessaire de détacher tout le précipité adhérent aux parois.

Lorsque le liquide est écoulé, on arrête le vide, on enlève le filtre et on l'introduit en le pliant légèrement dans le matras.

On y ajoute environ 80 cm³ d'une solution de soude à 2 % et on porte au bain-marie en agitant de temps en temps. Le filtre se désagrège et l'urate d'ammoniaque se dissout. On laisse refroidir et on complète à 100 cm³ avec de l'eau distillée.

On a ainsi, en solution, tout l'acide urique correspondant à 100 cm³ d'urine et rien que l'acide urique. Il suffit d'ajouter dans le matras 25 cm³ de nitrate d'argent ammoniacal formule DENIGÈS et de continuer le dosage comme pour le dosage des corps puriques en totalité.

De nombreux dosages, pratiqués concurremment avec le procédé RONCHÈSE, nous ont donné des résultats tout à fait comparables. Notre procédé présente sur ce dernier l'avantage d'exiger un lavage moins long du précipité car, d'une part, la cause d'erreur provenant d'un lavage insuffisant est beaucoup moins à craindre avec le procédé au nitrate d'argent qu'avec le procédé à l'iode ou au permanganate et, d'autre part, l'utilisation du matras pour la redissolution du précipité évite toute perte de celui-ci. Il faut veiller simplement à ce que la redissolution soit bien complète avant d'ajouter le nitrate d'argent. Nous nous sommes assuré, d'autre part, que la présence du filtre n'avait aucune influence sur le dosage.

Simplification du procédé. — Nous sommes arrivé à simplifier encore ce procédé en faisant un dosage par différence de la façon suivante.

On précipite, comme précédemment, l'acide urique à l'état d'urate d'ammoniaque dans le matras de 100/125 cm³. On filtre sur un filtre ordinaire à plis et on recueille 100 cm³ de liquide. Cette liqueur ne contient plus d'acide urique mais renferme les bases puriques correspondant à 80 cm³ d'urine.

Il ne reste plus qu'à traiter en 100 cm³ de liqueur par la méthode DENIGÈS et on obtient la quantité de bases puriques contenues dans 80 cm³ d'urine.

D'autre part, sur 100 cm³ d'urine, on dose l'ensemble des corps puriques et par différence on obtient l'acide urique.

Avec les urines peu concentrées, il est préférable d'opérer sur un plus grand volume.

On prend 200 cm³ d'urine qu'on traite par 50 cm³ de solution saturée de sulfate d'ammoniaque.

Après précipitation, on filtre et on recueille 225 cm³ qui correspondent à 180 cm³ d'urine. A ces 225 cm³ on ajoute 25 cm³ de solution de nitrate d'argent ammoniacal. On filtre et on recueille 200 cm³ de liqueur qui correspondent par conséquent à 144 cm³ d'urine.

On ajoute 10 cm³ de cyanure de potassium $\frac{N}{10}$; quelques gouttes d'iodure de potassium et du nitrate d'argent $\frac{N}{20}$ jusqu'à louche persistant. Le nombre de centimètres cubes multiplié par 0,0583 donne la quantité de bases xanthiques par litre.

Les résultats obtenus par les deux méthodes, surtout en employant 200 cm³ pour le procédé simplifié, donnent des résultats absolument concordants. Dans les analyses qui font l'objet de ce travail, nous avons employé concurremment ces deux méthodes.

Acide phosphorique.

Le procédé classique au nitrate d'urane pour le dosage de l'acide phosphorique n'est pas influencé en présence d'acide picrique ou d'acide picramique. En opérant comme précédemment nous avons trouvé :

	ACIDE PHOSPHORIQUE en P ² O ⁵
Urine pure	28 ^r ,12
Urine picrique (08 ^r ,30 par litre).	2 ,12
Urine picramique (08 ^r ,30 par litre)	2 ,12

Chlorures.

Pour le dosage des chlorures, nous avons adopté le procédé CHARPENTIER-VOHLARD qui donne d'excellents résultats même en présence d'acide picrique ou picramique. L'urine étant étendue d'eau, la coloration picrique ne masque pas la coloration finale qui est très nette.

Nous avons trouvé :

	CHLORURES en NaCl
Urine pure	78 ^r ,89
Urine picrique	7 ,89
Urine picramique	7 ,89

Soufre total.

Le procédé MOREIGNE (destruction de la matière organique par un mélange de carbonate et de nitrate

de soude) nous a paru le plus convenable. Nous l'avons soumis à l'épreuve comme les méthodes précédentes et nous avons constaté que ni l'acide picrique ni l'acide picramique n'avaient d'influence sur les résultats. La destruction paraît plus rapide en présence d'acide picrique ou d'acide picramique; voici d'ailleurs les résultats trouvés :

	SOUFRE TOTAL en SO^4H^2
Urine pure.	2 ^{gr} ,14
Urine picrique.	2 ,12
Urine picramique.	2 ,14

Point de congélation.

Les petites doses d'acide picrique ou d'acide picramique ne modifient pas sensiblement le point de congélation de l'urine.

	POINT DE CONGÉLATION
Urine pure	1,88
Urine picrique.	1,89
Urine picramique	1,89

En résumé, ni la présence de l'acide picrique ni celle de l'acide picramique à la dose de 0^{gr},30 par litre n'influencent sensiblement les méthodes de dosage que nous avons adoptées. Seul, le dosage de l'azote total donne, en présence de ces corps, des résultats un peu plus élevés; mais, comme au cours de nos expériences, nous n'avons fait ingérer à nos sujets que de faibles doses d'acide picrique (au maximum 0^{gr},20 par vingt-quatre heures), l'erreur peut être considérée comme négligeable.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS PERSONNELLES

En possession de méthodes analytiques précises, nous avons abordé la partie principale de notre travail qui consistait à étudier les variations des rapports urologiques sous l'influence de l'absorption de petites doses répétées d'acide picrique.

Notre premier soin a été de soumettre nos sujets à un régime alimentaire aussi régulier que possible. On sait, en effet, que, sous l'influence de changements de régime, les rapports urologiques subissent des variations importantes.

Le petit déjeuner était régulièrement composé de cacao au lait. A midi, le déjeuner comprenait :

- Un plat de viande rôtie (bœuf, mouton, veau, porc).
- Un plat de légumes (généralement pommes de terre, quelquefois haricots ou petits pois).
- Un fromage à la crème avec du sucre.
- Un fruit (prunes, poire, pêche).
- Gâteaux secs.

Le soir au dîner :

- Un potage au bouillon.
- Un œuf à la coque.
- Un plat de légumes.
- Un fruit.
- Des gâteaux secs.

Avant de soumettre nos sujets au traitement picrique, nous avons d'abord recueilli leurs urines pendant deux jours; puis, nous avons donné à chaque sujet 0^{gr},10 d'acide picrique par jour et, au bout de cinq jours, 0^{gr},20 jusqu'à ce que, des troubles digestifs s'étant manifestés, nous avons dû interrompre notre expérience par suite des modifications apportées nécessairement dans le régime.

Après une période de repos, nous avons alors repris nos analyses quotidiennes et nous les avons continuées pendant huit jours, ce qui nous a permis de comparer les urines picriques avec les urines ainsi redevenues normales.

Nous donnons ci-dessous le compte rendu de nos deux observations et nous résumerons ensuite, sous forme de tableau, les résultats obtenus afin d'en dégager les conclusions d'une manière plus apparente.

OBSERVATION I

Sujet L..., âgé de trente-cinq ans, poids 53 kilos, en bon état de santé, commence son régime le 17 juillet au matin; ce régime alimentaire ne variera pas durant toute la durée de l'expérience et est composé de la manière suivante :

Petit déjeuner :

Lait.	1/2 litre
Cacao.	7 ^{gr} ,50
Sucre.	25 gr

Déjeuner :

Viande	40 gr
Légumes.	60 —
Fromage à la crème.	70 —
Sucre	10 —
Fruits.	60 —
Gâteaux petits beurres, ...	40 —

Dîner :

Bouillon	300 gr
Œuf à la coque	n° 1
Beurre	10 gr
Légumes	50 —
Fruits	60 —
Petits beurres	40
Pain pour la journée	200 —
Boisson (eau rougie)	1/2 litre

Les urines sont recueillies dans un bocal contenant au préalable 0^{gr},20 de cyanure de mercure.

Voici les résultats des analyses :

18 juillet.

Densité	1017,5
Azote total	25,50
Urée.	21,28
Acide urique	0,46
Corps puriques	0,17
P ² O ⁵	1,67
NaCl.	3,86
SO ⁴ H ²	2,34

19 juillet.

Densité	1012,5
Azote total	15,75
Urée.	13,73
Acide urique	0,29
Corps puriques	0,14
P ² O ⁵	1,12
NaCl.	5,14
SO ⁴ H ²	1,47

20 juillet. — Le matin, à 10 heures, le sujet L... absorbe un cachet contenant 0^{gr},10 d'acide picrique. Il ne ressent aucun malaise, mais il remarque que, le soir, son urine est plus colorée.

Densité	1014 »
Azote total.	14,55

Urée	12,37
Acide urique	0,32
Corps puriques	0,16
P ² O ⁵	1,02
NaCl.	7,95
SO ⁴ H ²	1,32

L'urine possède une coloration rougeâtre, mais elle donne des résultats négatifs avec les réactions Le Mithouard et Derrien.

21 juillet. — Acide picrique, 0^{gr},10. Aucun malaise ; on n'observe encore aucune pigmentation.

Densité	1011 »
Azote total	13,20
Urée.	11,09
Acide urique	0,29
Corps puriques	0,15
P ² O ⁵	0,75
NaCl.	5,14
SO ⁴ H ²	1,25

Réaction Le Mithouard faiblement positive.

Réaction Derrien faiblement positive.

22 juillet. — Acide picrique, 0^{gr},10. Légère céphalalgie ; pas de pigmentation.

Densité	1013,5
Azote total	15,15
Urée.	12,69
Acide urique	0,35
Corps puriques	0,14
P ² O ⁵	1,11
NaCl.	6,31
SO ⁴ H ²	1,21

Réaction Le Mithouard nettement positive.

Réaction Derrien nettement positive.

23 juillet. — Acide picrique, 0^{gr},10. Pas de malaise ; aucune pigmentation.

Densité	1019 »
Azote total	20,10

Urée	17,34
Acide urique	0,51
Corps puriques	0,20
P ² O ⁵	1,74
NaCl	8,19
SO ⁴ H ²	1,65

Réaction Le Mithouard nettement positive.

Réaction Derrien nettement positive.

24 juillet. — Acide picrique, 0^{gr},10. Pas de malaise ; très légère coloration jaune des conjonctives.

Densité	1017 »
Azote total	18,75
Urée	15,95
Acide urique	0,45
Corps puriques	0,17
P ² O ⁵	1,82
NaCl	7,02
SO ⁴ H ²	1,78

Réaction Le Mithouard nettement positive.

Réaction Derrien nettement positive.

25 juillet. — Nous portons la dose d'acide picrique à 0^{gr},20, absorbés en une seule fois à 10 heures du matin. La teinte jaune des conjonctives s'accroît, la peau commence à se teinter très légèrement. Pas de malaise.

Densité	1015 »
Azote total	16,20
Urée	13,92
Acide urique	0,39
Corps puriques	0,15
P ² O ⁵	1,58
NaCl	7,02
SO ⁴ H ²	1,34

Réaction Le Mithouard nettement positive.

Réaction Derrien nettement positive.

26 juillet. — Acide picrique, 0^{gr},20. Céphalalgie intense vers

3 heures de l'après-midi. Température $38^{\circ},2$, frissons, nausées vers le soir.

Densité	1014,5
Azote total.	14,10
Urée	12,00
Acide urique.	0,35
Corps puriques	0,18
P^2O_5	1,31
NaCl	8,65
SO^4H^2	1,34

Réaction Le Mithouard nettement positive.

Réaction Derrien nettement positive.

27 juillet. — En présence des troubles digestifs qui augmentent d'intensité, nous supprimons l'acide picrique. Température, le matin : $38^{\circ},1$; le soir, $38^{\circ},3$. Céphalalgie, nausées, mais pas de vomissements.

Densité	1015 »
Azote total.	14,85
Urée	11,88
Acide urique	0,40
Corps puriques	0,34
P^2O_5	1,65
NaCl	6,31
SO^4H^2	1,44

Réaction Le Mithouard nettement positive.

Réaction Derrien nettement positive.

28 juillet. — L'état du malade s'aggrave ; il ne peut absorber aucun aliment, même le lait, qu'il vomit aussitôt.

Température : 38° le matin, $38^{\circ},1$ le soir. Il garde le lit. Une éruption, analogue à l'érythème nerveux, se manifeste sur les bras et les jambes. Le régime ayant été interrompu, il n'y a pas lieu de continuer les analyses d'urine. Au bout de quelques jours de repos, tout malaise a disparu et, huit jours après, notre sujet L... reprend son régime alimentaire. Nous recommençons les analyses dont voici les résultats :

	11 AOUT	12 AOUT	13 AOUT	14 AOUT	15 AOUT	16 AOUT	17 AOUT	18 AOUT
Densité.	1016,5	1013,5	1012,5	1019	1016	1012,5	1011	1012
Azote total	17,85	14,99	14,40	24,12	19,71	14,82	13,20	13,71
Urée.	15,37	12,85	12,19	20,66	16,88	12,60	11,34	11,84
Acide urique	0,36	0,31	0,30	0,50	0,44	0,34	0,28	0,30
Corps puriques	0,14	0,13	0,12	0,19	0,15	0,12	0,10	0,11
P ² O ₅	1,36	1,31	1,06	1,90	1,32	1,05	0,86	1,04
NaCl.	8,07	6,78	4,81	6,78	5,73	4,91	5,85	4,91
SO ⁴ H ²	1,86	1,41	1,60	2,24	1,84	1,35	1,18	1,26

OBSERVATION II

Sujet H..., âgé de vingt-sept ans; poids 52 kilos. Se soumet, dès le 17 juillet, au régime alimentaire suivant, qu'il continuera pendant toute la durée de l'expérience.

Petit déjeuner :

Lait	1/2 litre
Cacao.	7 ^{gr} ,50
Sucre.	25 gr

Déjeuner :

Viande rôtie	75 gr
Légumes	90 —
Fromage blanc.	70 —
Sucre	5 —
Fruits.	60 —
Petits-beurres	40 —

Dîner :

Bouillon	350 gr
Œuf à la coque	n° 1
Beurre.	10 gr
Légumes	50 —
Fruits	60 —
Petits-beurres	40 —
Pain pour la journée	350 —
Boisson (eau rougie)	1/2 litre

18 juillet. — Urine normale.

Densité	1030 »
Azote total	40,50
Urée.	33,78
Acide urique	0,85
Corps puriques	0,21
P ₂ O ₅	3,12
NaCl.	11,58
SO ₄ H ²	3,68

19 juillet. — Urine normale.

Densité	1027,5
Azote total	33,15
Urée.	28,30
Acide urique	0,70
Corps puriques	0,14
P ² O ₅	2,52
NaCl.	13,10
SO ⁴ H ²	3,11

20 juillet. — Notre sujet H... absorbe 0^{gr},10 d'acide picrique ; aucun malaise, aucune pigmentation.

Densité	1026 »
Azote total	29,7
Urée.	25,04
Acide urique	0,73
Corps puriques	0,26
P ² O ₅	2,25
NaCl.	13,33
SO ⁴ H ²	2,77

Les réactions Le Mithouard et Derrien sont négatives.

21 juillet. — Acide picrique, 0^{gr},10 ; aucun symptôme d'intoxication. Urine colorée en jaune orangé.

Densité	1020 »
Azote total.	20,85
Urée.	17,89
Acide urique.	0,50
Corps puriques	0,14
P ² O ₅	1,59
NaCl	10,29
SO ⁴ H ²	1,96

Les réactions Le Mithouard et Derrien sont positives.

22 juillet. — Acide picrique, 0^{gr},10.

Densité	1019 »
Azote total.	19,95
Urée.	17,31

Acide urique	0,48
Corps puriques	0,15
P ² O ⁵	1,83
NaCl	8,54
SO ⁴ H ²	1,86

Les réactions Le Mithouard et Derrien sont positives.

23 juillet. — Acide picrique, 08^r,10.

Densité	1021 »
Azote total.	22,80
Urée	20,14
Acide urique	0,58
Corps puriques	0,17
P ² O ⁵	2,09
NaCl	9,12
SO ⁴ H ²	2,14

Les réactions Le Mithouard et Derrien sont positives.

24 juillet. — Acide picrique, 08^r,10.

Densité	1017 »
Azote total.	18,15
Urée.	15,95
Acide urique	0,43
Corps puriques	0,14
P ² O ⁵	1,67
NaCl	7,25
SO ⁴ H ²	1,70

Les réactions Le Mithouard et Derrien sont positives.

25 juillet. — Acide picrique, 08^r,20 ; aucune pigmentation.

Densité	1019 »
Azote total.	19,50
Urée	17,24
Acide urique	0,43
Corps puriques	0,15
P ² O ⁵	1,77
NaCl	8,65
SO ⁴ H ²	1,85

Les réactions Le Mithouard et Derrien sont positives.

26 juillet. — Acide picrique, 0^{gr},20 ; légère coloration jaune des conjonctives. Céphalée.

Densité	1017,5
Azote total	18,75
Urée.	16,04
Acide urique	0,43
Corps puriques	0,20
P ² O ⁵	1,71
NaCl	8,42
SO ⁴ H ²	1,79

Les réactions Le Mithouard et Derrien sont positives.

27 juillet. — Acide picrique, 0^{gr},20. Céphalalgie intense, nausées, pigmentation de la peau, urine fortement colorée en rouge orangé.

Densité	1017,5
Azote total	19,20
Urée.	15,19
Acide urique	0,44
Corps puriques	0,23
P ² O ⁵	1,59
NaCl	9,36
SO ⁴ H ²	1,83

Les réactions Le Mithouard et Derrien sont positives.

28 juillet. — En présence des troubles digestifs qui se manifestent, nous supprimons l'ingestion de l'acide picrique, mais, comme notre sujet peut conserver son régime, nous continuons les analyses.

Densité	1021,5
Azote total	25,35
Urée	21,09
Acide urique	0,56
Corps puriques	0,20
P ² O ⁵	2,02
NaCl	9,59
SO ⁴ H ²	2,42

Les réactions Le Mithouard et Derrien sont positives.

29 juillet.

Densité	1029 »
Azote total	31,35
Urée	26,04
Acide urique	0,66
Corps puriques	0,42
P ² O ⁵	3,77
NaCl	12,40
SO ⁴ H ²	3,08

Les réactions Le Mithouard et Derrien sont positives, mais ces réactions sont moins intenses que la veille.

30 juillet.

Densité	1030 »
Azote total	34,50
Urée.	28,36
Acide urique	0,76
Corps puriques	0,27
P ² O ⁵	2,58
NaCl	13,10
SO ⁴ H ²	3,24

Les réactions Le Mithouard et Derrien sont faiblement positives.

31 juillet.

Densité	1029 »
Azote total	30,75
Urée.	25,52
Acide urique	0,68
Corps puriques	0,16
P ² O ⁵	2,41
NaCl	13,80
SO ⁴ H ²	2,86

Les réactions Le Mithouard et Derrien sont à peine sensibles.

Notre sujet ayant repris son régime alimentaire quelques jours auparavant, nous recommençons les analyses le 11 août; les urines ne contiennent plus ni acide picrique ni acide picramique.

	11 AOUT	12 AOUT	13 AOUT	14 AOUT	15 AOUT	16 AOUT	17 AOUT	18 AOUT
Densité.	1024 »	1024 »	1025 »	1031 »	1032 »	1030 »	1026 »	1024 »
Azote total	23,25	24 »	26,10	35,25	41,13	36,81	35,82	31,62
Urée.	19,58	20,48	22,10	29,52	35,28	31,50	30,72	27,21
Acide urique	0,51	0,51	0,57	0,74	0,84	0,77	0,72	0,64
Corps puriques	0,12	0,11	0,13	0,16	0,19	0,18	0,18	0,14
P ₂ O ₅	1,85	1,92	2,31	2,19	3,52	3,02	2,58	2,06
NaCl.	14,04	14,50	12,87	9,59	8,42	11,23	10,99	10,76
SO ₄ H ²	2,73	2,24	2,48	3,22	3,90	3,42	3,26	2,85

CHAPITRE IV

Pour permettre de suivre plus facilement les variations des rapports urologiques, nous avons réuni, dans les deux tableaux ci-joints, les résultats de nos deux observations.

Dans une première partie, nous donnons les résultats analytiques rapportés au litre.

Dans la seconde, le volume de l'urine et les quantités des divers éléments éliminés en vingt-quatre heures.

Dans la troisième, nous donnons les rapports urologiques ayant tous pour base l'azote total évalué en urée.

La quatrième contient les résultats cryoscopiques.

TABLEAUX D'ANALYSES

SUJET L...	NORMALE		ACIDE PICRIQUE 0gr, 10				
	18 juillet	19 juillet	20 juillet	21 juillet	22 juillet	23 juillet	24 juillet
Densité.	1017,5	1012,5	1014 »	1011 »	1013,5	1019 »	1017
Azote total	25,50	15,75	14,55	13,20	15,15	20,10	18,77
Urée	31,28	13,73	12,37	11,09	12,69	17,34	15,99
Acide urique	0,46	0,29	0,32	0,29	0,35	0,51	0,41
Corps puriques	0,17	0,14	0,16	0,15	0,14	0,20	0,11
P ₂ O ₅	1,67	1,12	1,02	0,75	1,11	1,74	1,81
NaCl	3,86	5,14	7,95	5,14	6,31	8,19	7,05
SO ₄ H ₂	2,34	1,47	1,32	1,25	1,21	1,65	1,77
PAR :							
Volume.	720 »	1190 »	1195 »	1500 »	1145 »	900 »	1000
Azote total	18,36	18,74	17,38	19,80	17,34	18,09	18,75
Urée	15,32	16,53	14,78	16,63	14,53	15,42	15,91
Acide urique	0,33	0,34	0,38	0,43	0,40	0,46	0,41
Corps puriques	0,12	0,16	0,19	0,22	0,16	0,18	0,11
P ₂ O ₅	1,20	1,33	1,32	1,12	1,27	1,56	1,85
NaCl	2,77	6,11	9,50	7,71	7,22	7,37	7,05
SO ₄ H ₂	1,68	1,74	1,57	1,87	1,38	1,48	1,75
RAPPORTS A :							
Urée	83 » o/o	87 » o/o	85 » o/o	84 » o/o	84 » o/o	85 » o/o	85 » o/o
Acide urique	1,8	1,8	2,2	2,2	2,3	2,5	2,4
Corps puriques	0,6	0,8	1,1	1,1	0,9	1 »	0,9
P ₂ O ₅	6,6	7,1	7 »	5,7	6,6	8,6	9,7
NaCl	14 »	33 »	54 »	39 »	41 »	40 »	37 »
SO ₄ H ₂	9,2	9,3	9,1	9,5	9,5	9,6	9,5
CRYO :							
Δ.	»	»	115 »	95 »	112 »	147 »	135 »
δ.	»	»	67 »	64 »	74 »	97 »	93 »
$\frac{\Delta V}{P}$	»	»	2589 »	2688 »	2419 »	2544 »	2496 »
$\frac{\delta V}{P}$	»	»	1510 »	1811 »	1598 »	1679 »	1754 »
$\frac{\Delta}{\delta}$	»	»	1,71	1,76	1,51	1,51	1,45

ACIDE PICRIQUE									
087,20									
25 juillet	26 juillet	27 juillet	11 août	12 août	13 août	14 août	15 août	16 août	17 août
18 août									

ITRE

1015 »	1014,5	1015 »	1016,5	1013,5	1012,5	1019 »	1016 »	1012,5	1011 »	1012 »
16,20	14,10	14,85	17,85	14,99	14,40	24,12	19,71	14,82	13,20	13,71
13,92	12 »	11,88	15,37	12,85	12,19	20,66	16,88	12,60	11,34	11,84
0,39	0,35	0,40	0,36	0,31	0,30	0,50	0,44	0,34	0,28	0,30
0,15	0,18	0,34	0,14	0,13	0,12	0,19	0,15	0,12	0,10	0,11
1,58	1,31	1,65	1,36	1,31	1,06	1,90	1,32	1,05	0,86	1,04
7,02	8,65	6,31	8,07	6,78	4,81	6,78	5,73	4,91	5,85	4,91
1,34	1,34	1,44	1,86	1,41	1,60	2,24	1,84	1,35	1,18	1,26

IEURES

1250 »	1390 »	740 »	1030 »	1015 »	1225 »	810 »	1000 »	1385 »	1495 »	1320 »
20,25	19,59	10,98	18,38	16,69	17,64	19,53	19,71	20,52	19,33	18,09
17,40	16,68	8,79	15,83	14,32	14,93	16,73	16,88	17,45	16,95	15,62
0,48	0,48	0,29	0,37	0,35	0,36	0,40	0,44	0,47	0,41	0,39
0,18	0,25	0,25	0,14	0,14	0,14	0,15	0,15	0,16	0,14	0,14
1,97	1,82	1,22	1,40	1,46	1,29	1,53	1,32	1,45	1,28	1,37
8,77	12,02	4,66	8,31	7,56	0,01	5,49	5,73	6,80	8,74	6,48
1,67	1,86	1,06	1,91	1,57	1,96	1,81	1,84	1,86	1,76	1,66

ZOTE TOTAL

86 » o/o	85 » o/o	80 » o/o	86 » o/o	86 » o/o	85 » o/o	86 » o/o	86 » o/o	85 » o/o	86 » o/o	86 » o/o
2,4	2,5	2,7	2 »	2,1	2 »	2 »	2,2	2,3	2,1	2,2
0,9	1,2	2,3	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,8	0,7	0,8
9,7	9,3	11,1	7,6	8,7	7,3	7,9	6,7	7,1	6,5	7,6
43 »	61 »	42 »	45 »	45 »	33 »	28 »	29 »	33 »	44 »	35 »
9,6	9,5	9,7	9,3	9,4	9 »	9,3	9,3	9,1	9 »	9,2

POPIE

124 »	122 »	113 »	137 »	111 »	99 »	147 »	125 »	101 »	96 »	95 »
82 »	70 »	75 »	88 »	70 »	69 »	106 »	90 »	71 »	61 »	65 »
2924 »	3199 »	1577 »	1662 »	2335 »	2288 »	2246 »	2359 »	2639 »	2708 »	2366 »
1924 »	1836 »	1047 »	1710 »	1472 »	1594 »	1620 »	1699 »	1855 »	1720 »	1619 »
1,51	1,74	1,51	1,55	1,58	1,43	1,38	1,38	1,42	1,57	1,46

SUJET H...	NORMALE		ACIDE PICRIQUE 08 ^r ,10					ACIDE PICRIQUE 08 ^r ,20		
	18 juillet	19 juillet	20 juillet	21 juillet	22 juillet	23 juillet	24 juillet	25 juillet	26 juillet	27 juillet
Densité	1030 »	1027,5	1026 »	1020 »	1019 »	1021 »	1017 »	1019 »	1017,5	1017,5
Azote total.	40,50	33,15	29,7	20,85	19,95	22,80	18,15	19,50	18,75	19,20
Urée.	33,78	28,30	25,04	17,89	17,31	20,14	15,95	17,24	16,04	15,10
Acide urique.	0,85	0,70	0,73	0,50	0,48	0,58	0,43	0,43	0,43	0,40
Corps puriques	0,21	0,14	0,26	0,14	0,15	0,17	0,14	0,15	0,20	0,20
P ² O ⁵	3,12	2,52	2,25	1,59	1,83	2,09	1,67	1,77	1,71	1,50
NaCl	11,58	13,10	13,33	10,29	8,54	9,12	7,25	8,65	8,42	9,30
SO ⁴ H ²	3,68	3,68	2,77	1,96	1,86	2,14	1,70	1,85	1,79	1,80
PAR 2										
Volume	580 »	780 »	650 »	1140 »	1095 »	1030 »	1250 »	1320 »	1350 »	1255
Azote total.	23,49	25,74	19,30	23,76	21,84	23,48	22,68	25,74	25,31	24,00
Urée.	19,59	21,96	16,27	20,39	19,95	20,74	19,93	22,75	21,65	19,00
Acide urique.	0,49	0,53	0,47	0,57	0,52	0,59	0,53	0,56	0,58	0,50
Corps puriques	0,12	0,09	0,17	0,15	0,16	0,17	0,17	0,19	0,27	0,20
P ² O ⁵	1,80	1,95	1,46	1,81	2 »	2,15	2,08	2,33	2,30	1,90
NaCl	6,71	10,10	8,66	11,75	9,35	9,39	9,06	11,41	11,36	11,70
SO ⁴ H ²	2,18	2,42	1,80	2,23	2,03	2,20	2,12	2,44	2,41	2,20
RAPPORTS A										
Urée	83 » o/o	85 » o/o	81 » o/o	86 » o/o	86 » o/o	85 » o/o	87 » o/o	88 » o/o	85 » o/o	79 » o/o
Acide urique.	2 »	2,1	2,4	2,4	2,4	2,5	2,3	2,2	2,3	2,3
Corps puriques	0,5	0,4	0,8	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	1 »	1,2
P ² O ⁵	7,8	7,6	7,5	7,6	9,1	9,1	9,2	9,1	9,1	8,2
NaCl	28 »	39 »	45 »	49 »	42 »	40 »	40 »	43 »	45 »	48 »
SO ⁴ H ²	9,1	9,4	9,2	9,4	9,3	9,4	9,4	9,5	9,6	9,5
CRYO										
Δ	»	»	199 »	156 »	151 »	167 »	133 »	153 »	139 »	142 »
δ	»	»	118 »	94 »	99 »	112 »	89 »	101 »	88 »	85 »
$\frac{\Delta V}{P}$	»	»	2487	3420	3179	3307	3197	3884	3608	3427
$\frac{\delta V}{P}$	»	»	1475	2060	2084	2218	2139	2564	2284	2051
$\frac{\Delta}{\delta}$	»	»	1,68	1,66	1,52	1,49	1,49	1,51	1,57	1,60

28 juillet	29 juillet	30 juillet	31 juillet	11 août	12 août	13 août	14 août	15 août	16 août	17 août	18 août
------------	------------	------------	------------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

ITRE

1021,5	1029 »	1030 »	1029 »	1024 »	1024 »	1025 »	1031	1032 »	1030 »	1026 »	1024 »
25,35	31,35	34,50	30,75	23,25	24 »	26,10	35,25	41,13	36,81	35,82	31,62
21,03	26,04	28,36	25,52	19,58	20,48	22,10	29,52	35,28	31,50	30,72	27,21
0,56	0,65	0,76	0,68	0,51	0,51	0,57	0,74	0,84	0,77	0,72	0,64
0,20	0,42	0,27	0,16	0,12	0,11	0,13	0,16	0,19	0,18	0,18	0,14
2,02	3,77	2,58	2,41	1,85	1,92	2,31	2,19	3,52	3,92	2,58	2,06
9,59	12,40	13,10	13,80	14,04	14,50	12,87	9,59	8,42	11,23	10,99	10,76
2,42	3,08	3,24	2,86	2,13	2,24	2,48	3,22	3,90	3,42	3,26	2,85

HEURES

900 »	710 »	750 »	730 »	1000 »	1090 »	1000 »	750 »	700 »	825 »	935 »	1000 »
22,81	22,25	25,87	22,44	23,25	26,16	26,10	25,55	28,79	30,36	33,49	31,62
18,98	18,48	21,27	18,62	19,58	22,32	22,10	21,49	24,69	25,98	28,72	27,21
0,50	0,46	0,68	0,49	0,51	0,55	0,57	0,53	0,58	0,63	0,67	0,64
0,18	0,29	0,21	0,11	0,12	0,12	0,13	0,11	0,13	0,14	0,16	0,14
1,81	2,67	2,04	1,75	1,85	2,09	2,31	1,58	2,46	2,49	2,41	2,06
8,63	8,80	10,92	10,07	14,24	15,80	12,87	6,95	5,89	9,26	10,27	10,76
2,17	2,18	2,54	2,08	2,13	2,44	2,48	2,33	2,73	2,82	3,04	2,85

COTE TOTAL

83 » o/o	83 » o/o	82 » o/o	83 » o/o	84 » o/o	85 » o/o	85 » o/o	84 » o/o	86 » o/o	85 » o/o	86 » o/o	86 » o/o
2,2	2,1	2,3	2,2	2,2	2,1	2,2	2,1	2 »	2,1	2 »	2 »
0,8	1,3	0,7	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4
7,9	12 »	7,4	7,8	7,9	8 »	8,8	6,2	8,5	8,2	7,2	6,6
37 »	39 »	37 »	45	60 »	60 »	49 »	27 »	20 »	30 »	30 »	34 »
9,5	9,8	9,4	9,3	9,2	9,3	9,5	9,1	9,5	9,3	9,1	9 »

COPIE

171 »	221 »	230 »	»	197 »	195 »	199 »	235 »	244 »	231 »	202 »	188 »
113 »	146 »	150 »	»	112 »	107 »	121 »	177 »	193 »	163 »	135 »	123 »
2959 »	3017 »	3317 »	»	3788 »	4087 »	3827 »	3276 »	3284 »	3665 »	3631 »	3615 »
1955 »	1993 »	2163 »	»	2154 »	2243 »	2327 »	2466 »	2598 »	2586 »	2427 »	2365 »
1,51	1,51	1,53	»	1,75	1,82	1,65	1,32	1,26	1,41	1,49	1,52

Examinons maintenant les variations observées :

Volume. — Dès le deuxième jour de l'ingestion d'acide picrique, on voit le volume de l'urine augmenter et passer de 1.190 cm³ à 1.500 chez notre sujet L... et de 780 cm³ à 1.140 chez notre sujet H...

Cette augmentation persiste sensiblement jusqu'au moment où apparaissent les phénomènes d'intoxication. Le volume redescend alors de 1.390 cm³ à 740 chez L... et de 1.255 à 900, puis à 710 cm³ chez H... La diminution de volume correspond d'ailleurs à une coloration de plus en plus accentuée en rouge orangé.

Rapport azoturique. — Les petites quantités d'acide picrique ne paraissent pas avoir d'action sur le rapport azoturique ; cependant, au moment où apparaissent les troubles digestifs, nous voyons, chez nos deux sujets, le rapport azoturique tomber brusquement de 85 à 80 % chez L... et de 85 à 79 % chez H..., pour se relever d'ailleurs très rapidement dès que l'usage de l'acide picrique est supprimé.

Cet abaissement du rapport azoturique s'accorde bien avec l'observation de CHÉRON qui attribue la mort par intoxication picrique à une cause urémique. On sait en effet, comme l'ont montré MM. HÉLOIN et J. EURY, que les accidents urémiques sont toujours précédés d'un abaissement du rapport azoturique.

Rapport de l'acide urique à l'azote total. — Il semble que ce rapport augmente légèrement au cours de l'intoxication picrique, néanmoins les variations ne

sont pas très importantes surtout chez H... et passent graduellement chez L... de 1,8 % à 2,7 % pour revenir à 2 % après cessation de l'ingestion d'acide picrique.

Rapport des corps puriques à l'azote total. — Plus apparente paraît être l'augmentation de ce rapport qui passe, chez L..., de 0,8 % à 1,1 pour arriver à 2,3 au maximum de l'intoxication, redescendant ensuite à 0,8, 0,7 dans l'urine redevenue normale.

Chez notre sujet H..., ce rapport passe de 0,4 à 0,8, puis à 1,3 % pour redescendre ensuite à 0,4 % après cessation de l'intoxication.

Rapport de P_2O_5 à l'azote total. — Sous l'influence de l'acide picrique, l'augmentation du rapport de l'acide phosphorique à l'azote total est manifeste et atteint son maximum au moment de l'apparition des troubles digestifs.

Chez notre sujet L..., ce rapport, qui à l'état normal est d'environ 7 %, atteint 8,9 et même 11,1 % le 27 juillet.

Chez H..., il passe de 7,6 à 9 % et atteint 12 % le 29 juillet, alors que l'usage de l'acide picrique est supprimé, mais que le sujet est encore sous le coup de l'intoxication picrique.

Rapport de NaCl à l'azote total. — L'examen des variations de ce rapport n'apprend rien d'intéressant ; on sait d'ailleurs combien il est naturellement variable, en raison de la rapidité d'élimination de NaCl ingéré.

Rapport du soufre total à l'azote total. — Les variations de ce rapport sont trop peu importantes pour qu'il nous soit possible d'en dégager une loi.

Cryoscopie. — L'examen des chiffres fournis par la cryoscopie ne nous permet pas de tirer des conclusions nettes.

CONCLUSIONS

L'action physiologique de l'acide picrique diffère suivant la dose ingérée :

A petite dose, de 0^{gr},01 à 0^{gr},05 par jour, ce corps se conduit comme un tonique général.

Lorsqu'on porte la dose à 0^{gr},10 ou 0^{gr},20 par jour, à l'effet tonique du début succèdent des phénomènes d'intoxication. C'est dans ces conditions que nous avons étudié les variations des rapports urologiques sous l'influence de l'ingestion d'acide picrique et nous avons constaté :

1° Que dans la période tonique, le volume de l'urine est augmenté puis commence à diminuer dès qu'apparaissent les troubles digestifs, symptômes de l'intoxication. Ce fait a été signalé par tous les auteurs qui ont étudié la question et en particulier par PARISEL, CHÉRON et MERCIER ;

2° Le rapport azoturique n'est pas influencé pendant la période tonique mais s'abaisse dès le début de l'intoxication ;

3° Le rapport des corps puriques à l'azote total augmente nettement, dès le début de l'ingestion, pour

atteindre son maximum au moment de la période d'intoxication ;

4° Il en est de même du rapport de l'acide phosphorique à l'azote total ;

5° Les autres rapports ne paraissent pas nettement influencés.

Au cours de ce travail, nous avons eu l'occasion d'étudier un nouveau procédé de dosage rapide et simultané de l'acide urique et des corps puriques. Ce procédé est appelé, croyons-nous, à rendre service aux chimistes qui l'utiliseront.

Vu :

Nancy, le 9 mai 1917.

*Le Directeur de l'École supérieure
de Pharmacie,*

D^r L. BRUNTZ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 10 mai 1917.

Le Recteur de l'Académie,

CH. ADAM,

Membre de l'Institut.

ADDENDA

1880. ADLER. — Selbstmordversuch durch Vergiftung mit Pikrinsäure [Tentative de suicide par intoxication picrique] (*Wien. med. Wochenschr.*, p. 819).
1903. ARNOZAN. — *Traité de Thérapeutique*, vol. 2, p. 490.
1829. BELL (J.). — Treatment of Malaria fever by picric acid [Traitement de la fièvre tierce par l'acide picrique] (*New American medical and surgical Journal*, vol. 8, p. 256).
1889. BERTHELOT. — Sur les divers modes de décomposition explosive de l'acide picrique et ses composés nitrés (*Annales de Physique et de Chimie*, 6^e série, vol. 16, p. 21).
1895. BERTHELOT. — Sur les divers modes de décomposition explosive de l'acide picrique et des dérivés nitrés (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 5^e série, vol. 17, p. 264).
1895. BOYER ET GUIMARD. — Mécanisme des accidents généraux consécutifs aux brûlures étendues (*Bulletin médical*, n^o 3, 9 janvier, p. 32).
1916. CASTAIGNE et DESMOULIERE. — Réaction pratique pour déceler l'acide picrique dans le sérum des malades atteints d'ictère (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 3^e série, vol. 76, p. 339).
1889. CHAPUIS. — *Traité de Toxicologie*, p. 490.
1880. CHÉRON. — *Journal de Thérapeutique*, vol. 4, p. 121.
1880. CHÉRON. — De l'acide picrique et de ses propriétés antiseptiques (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 5^e série, vol. 2, p. 472).
1886. DRAGGENDORFF. — *Traité de Toxicologie*, p. 198.
1889. DUJARDIN-BEAUMETZ. — *Dictionnaire thérapeutique*, vol. 4, p. 16.
1865. ERB. — Die Pikrinsäure, ihre physiologischen und therapeutischen Wirkungen [L'acide picrique, ses actions physiologiques et thérapeutiques] (*Thèse de médecine*, Würzburg).
1916. GRIMBERT. — Sur la recherche des dérivés picriques dans les urines (*Union pharmaceutique*, vol. 57, p. 92).
1893. KARPLUS. — Ein Fall von Pikrinsäure Vergiftung [Un cas d'intoxication par l'acide picrique] (*Zeitschr. für klin. Med.*, vol. 25, p. 210).
1899. KUNKEL. — Handbuch der Toxikologie, p. 563.
1916. LASAUSSE. — Caractérisation des ictères d'origine picrique. État de la question (*Bulletin des Sciences pharmacologiques*, vol. 23, p. 33).
1898. LATOUCHE. — Note sur deux cas d'intoxication par l'acide picrique dans le traitement des brûlures (*Bulletin de Chirurgie*, 19 janvier, p. 46).
1915. LAUNOY. — A propos des ictères picriques (*Presse médicale*, 7 octobre, p. 390).
- LAUNOY. — Expertise chimique des urines provenant d'ictères provoqués (*Presse médicale*, n^o 48, p. 399).

1915. LE MITHOUARD (A.). — Note sur la recherche de l'acide picrique dans les urines des malades atteints d'ictère picriqué (*Paris médical*, n° 27, p. 475).
 1915. LÉVY. — Cas d'ictères simulés (*Presse médicale*, 29 juillet, n° 35, p. 286).
 1911. MANQUAT. — *Traité de Thérapeutique*, vol. 1, p. 377; vol. 2, p. 548.
 1899. OGIER. — *Traité de Toxicologie*, p. 496.
 1889. RYMSZA. — Ein Beitrag zur Toxikologie der Pikrinsäure [Contribution à l'étude toxicologique de l'acide picrique] (*Thèse de médecine* de Dorpat).
 1896. THIERRY. — Applications diverses du pansement picriqué à la thérapeutique chirurgicale (*Gazette des Hôpitaux*, n° 25, 27 février, p. 243).
 1896. THIERRY. — Des applications de l'acide picrique à la thérapeutique des brûlures (*Gazette des Hôpitaux*, n° 8, 18 janvier, p. 69).
 1898. THIERRY. — Traitement des brûlures par l'acide picrique (*Presse médicale*, vol. 2, p. 245).
 1915. WAHL (M^{lle}). — Production d'expériences et diagnostic de l'ictère par l'absorption d'acide picrique (*Presse médicale*, n° 36, 5 août, p. 289).
 1901. WALVO (K.). — Ueber Reduction und Wirkungen aromatischer Nitrokörper [Sur la réduction et les effets des corps nitrés aromatiques] (*Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, vol. 46, p. 181 à 196).
 1896. WEST. — Poisoning by picric acid [Empoisonnement par l'acide picrique] (*Brit. med. Journal*, vol. 1, p. 146).
-

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1916. *Académie de Médecine*, 31 octobre.
1880. ADLER. — Selbstmordversuch durch Vergiftung mit Pikrinsäure (*Wien, med. Wochenschr.*).
ARNOZAN. — Traité de Thérapeutique.
1915. BARRAL. — Acide picrique et simulation (*Société de Biologie*, vol. 75, p. 453).
1916. BARRAL. — Acide picrique et simulation d'ictère (*Annales des falsifications*, nos 92, 93, juin et juillet).
1916. BARTHE et FREDOUX. — Sur les uriques picriquées (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, Tome XIII, n° 12, p. 369).
1916. BAUR (Jean) et LE MITHOUARD. — Note sur la recherche de l'acide picrique dans les urines et le sang et sur son élimination (*Union pharmaceutique*, p. 146).
1881. BELL (J.). — Treatment of Malaria fever (*American surgical Reporter Philadelphie*, vol. 14, p. 222).
1829. BELL (J.). — *New American medical and surgical Journal*, vol. 8, p. 256).
1895. BERTHELOT. — Sur la force de la poudre et des matières explosibles (*Annales de Physique et de Chimie*, 16^e série, t. XVI).
- BERTHELOT. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, vol. 17.
1916. BOON et OGILVIE. — Le dosage quantitatif de l'acide picrique (*The pharmaceutical Journal*, 4^e série, vol. 43, p. 213).
1917. BOON et OGILVIE. — Le dosage de l'acide picrique (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, vol. 15, p. 163).
1895. BOYER et GUIMARD. — *Bulletin médical*, 9 janvier.
1827. BRACONNOT. — De l'urine d'un ictérique (*Journal de Chimie médicale, de Pharmacie et de Toxicologie*, n° 3, p. 481).
1916. BRULÉ, JAVILLIER et BACKEROOT. — Pathogénie, diagnostic chimique et caractères urologiques des ictères par ingestion d'acide picrique (*Bulletin des Sciences pharmacologiques*, vol. 23, p. 129).
1862. CALVERT. — *Medical Times and Gazette*, vol. 2, p. 289.
1916. CASTAIGNE et DESMOULIÈRE. — Procédé rapide et réel pour dépister les cas d'ictère dus à l'absorption d'acide picrique (*La Médecine pratique*, décembre 1916).
1916. CASTETS. — Sur une nouvelle réaction de l'acide picrique et ses applications (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 7^e série, vol. 13, p. 46).
- CHAPUIS. — Précis de Toxicologie.

1915. CHAVIGNY. — Pseudo-ictères provoqués par ingestion d'acide picrique (*Bulletin de la Société de Médecine légale*, vol. 23, p. 289).
1880. CHÉRON. — *Journal de Thérapeutique*, vol. 7, p. 121.
1875. CHÉRON. — Applications à la thérapeutique des propriétés de l'acide picrique (*Congrès de Bruxelles*).
1890. CHÉRON. — De l'acide picrique et de ses propriétés antiseptiques (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, vol. 2).
1896. CHÉRON. — Compte rendu du Congrès de Bruxelles.
1898. DEBACQ. — De l'emploi de l'acide picrique en thérapeutique (*Thèse de médecine*, Paris).
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — *Dictionnaire thérapeutique*, vol. 4, p. 16.
- DRAGGENDORFF. — *Traité de Toxicologie*.
1865. ERB. — Die Pikrinsäure, ihre physiologischen und therapeutischen Wirkungen (Würzburg).
1901. EURY. — Quelques observations urologiques d'hépto-toxémie gravidique (*Bulletin de la Société de Médecine de La Rochelle*).
1915. FONTAINE (G.). — Caractères distinctifs entre l'ictère vrai et le faux ictère par l'absorption d'acide picrique (*Thèse de médecine*, Montpellier).
1914. GARNIER, VANNIER et ROUSSILLE. — Épidémie de faux ictères provoquée par l'ingestion d'acide picrique, observée dans la garnison de Marnia et moyens de déceler cette simulation (*Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, vol. 63, p. 361).
1916. GRÉLOT. — Caractérisation de l'acide picrique dans l'urine (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 7^e série, vol. 12, p. 209).
1916. GRÉLOT. — Sur la coexistence de l'acide picrique et de l'acide picramique dans l'urine des pseudo-ictériques (*Bulletin des Sciences pharmacologiques*, vol. 23, p. 65).
1916. GRIMBERT. — Sur la recherche des dérivés picriques dans les urines (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, vol. 23, p. 177).
1916. GRIMBERT. — Sur la recherche des dérivés picriques dans les urines (*Union pharmaceutique*, p. 97).
1915. GRIMBERT. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, vol. 22, p. 487.
1916. GRIMBERT et GAILLARD. — Recherche acide picrique dans les urines (*Union pharmaceutique*, p. 172).
1915. GUILLAUMIN. — Sur des ictères consécutifs à l'ingestion d'acide picrique. Contribution aux procédés de recherches de celui-ci dans les milieux organiques (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 7^e série, vol. 12, p. 145).
1899. HÉLOUIN. — Contribution à l'étude du diagnostic de l'hépto-toxémie gravidique (*Thèse de médecine*, Paris).
1885. HILBERT. — Sur la xanthopie causée par l'acide picrique (*Centralblatt für Prakt. Augenheil-Kunde*, vol. 9, p. 70).
1914. ISNARD. — Recherche de l'acide picrique dans les urines (*Répertoire de Pharmacie*, 3^e série, vol. 26, p. 193).
1893. KARPLUS. — Ein Fall von Pikrinsäure Vergiftung.
1916. KOHN-ABREST. — Recherche de l'acide picrique dans les urines et dans les viscères (*Annales des Falsifications*, n° 88-89, p. 63).
1899. KUNKEL. — *Handbuch der Toxikologie*.
1915. LASAUSSE. — Diagnostic des ictères provoqués par l'absorption d'acide picrique (*Bulletin des Sciences pharmacologiques*, vol. 22, p. 327).
1915. LASAUSSE. — Conditions à réaliser pour caractériser des ictères par l'absorption d'acide picrique (*Société de Biologie*, séance du 9 octobre, p. 512).
1897. LATOUCHE. — *Bulletin de Chirurgie* (janvier).

1915. LAUNOY. — *Presse médicale*, 11 octobre.
1915. LE MITHOUARD (A.). — *Presse médicale*, n° 27, p. 475.
1916. LE MITHOUARD (A.). — Caractérisation des icères d'origine picrique. État actuel de la question (*Bulletin scientifique de Pharmacie*, vol. 23, p. 33).
1915. LÉVY. — *Presse médicale*, 29 juillet.
1902. MANCEAU. — Danger des solutions d'acide picrique dans le traitement des brûlures (*Bulletin de la Société de Pharmacie*, Bordeaux, vol. 42, p. 171).
- MANQUAT. — Traité de Thérapeutique.
1897. *Médecine contemporaine*, 1^{er} août.
1903. MERCIER (J.-A.). — Contribution à l'étude de l'acide picrique au point de vue thérapeutique et toxicologique (*Thèse de médecine*, Bordeaux).
1916. MURAL et DURAND. — Sur l'élimination de l'acide picrique par les urines (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 7^e série, vol. 13, p. 18).
- OGIER. — Traité de Toxicologie.
1868. PARISEL. — *Thèse de médecine*, Paris.
1917. PECKER (H.). — Sur la recherche des composés picriques (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, p. 70).
1915. PECKER (H.). — Sur l'élimination et la caractérisation de l'acide picrique dans les urines (*Société de Biologie* du 18 décembre, vol. 78, p. 725).
1916. PECKER (H.). — Étude chimique de l'intoxication picrique. — Mode d'élimination, caractérisation et dosage des dérivés picriques dans l'urine (*Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, vol. 65, p. 713).
1915. POGNAN et SAUTON. — Des icères provoqués par l'absorption d'acide picrique (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 7^e série, vol. 12, p. 350).
1897. ROBERT. — Sur l'acide picrique (*Thèse de médecine*, Montpellier).
1915. RODILLON (G.). — Sur une réaction spécifique de l'acide picrique (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 7^e série, vol. 12, p. 177).
1897. RUPEAU. — Recherche directe de l'acide picrique dans l'urine et dans la bière (*Bulletin de la Société de Pharmacie*, Bordeaux, vol. 37, p. 48).
1889. RYMSZA. — *Ein Beitrag zur Toxikologie der Pikrinsäure* (Contribution à l'étude toxicologique de l'acide picrique) (*Thèse de médecine*).
1903. SIGALAS. — Action de l'acide picrique sur le pouvoir osmotique des membranes animales (*Bulletin de la Société de Pharmacie*, Bordeaux, vol. 43, p. 113).
1896. SWOBODA. — Nouvelle réaction de l'acide picrique (*Annales de Chimie analytique*, vol. 1, p. 378) (*Zeitschr. des allg. österr. Apoth.-Vereines*, 1896, p. 617).
1894. THIERRY. — *Presse médicale*, 18 janvier et février.
1897. THIERRY. — *Presse médicale*, septembre.
1898. THIERRY. — *Presse médicale*, 15 avril, 5 mai et 22 octobre.
1899. VERA RIVELIOTTI. — L'acide picrique est-il toxique? (*Thèse*, Paris).
1915. VILLEDIEU et MANCEAU. — Recherche de l'acide picrique dans les urines en présence ou en absence de pigments biliaires (*Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, vol. 64, p. 254).
1915. M^{lle} WAHL. — *Presse médicale*, n° 36, p. 289.
- WEST. — *Poisoning by picric acid* (*Brit. med. Journal*).
1916. YDRAC. — Note sur la recherche de l'acide picrique par formation d'isopurpurate de potasse (*Bulletin des Sciences pharmacologiques*, mai-juin 1916).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	VII
CHAPITRE I	
Historique thérapeutique de l'acide picrique.	4
Recherches et caractérisation de l'acide picrique et de ses dérivés dans l'urine.	14
Sensibilité des diverses réactions.	27
CHAPITRE II	
Méthodes analytiques employées et influence des acides picrique et picramique sur ces méthodes.	32
CHAPITRE III	
Observations personnelles.	43
CHAPITRE IV	
Tableaux d'analyses	58
Variations des rapports urologiques	62
Conclusions.	65
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	67

